

HABILITATIONSSCHRIFT

**Validierung des Knochenumbaus von
Knochenersatzmaterialien in der Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie**

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach

Mund-,Kiefer- und Gesichtschirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité

der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Frank Soost

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Felix

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. von Domarus
2. Prof. Dr. med. Dr. med. habil. D. Schumann

eingereicht: 29.03.2000

Datum der Promotion: 06.03.2001

Die Behandlung entzündlicher, tumorbedingter, dysmorphischer oder posttraumatischer Defekte des menschlichen Skeletts hat besonders in den letzten drei Jahrzehnten neben dem Standard der Behandlung, der Übertragung von körpereigenen Hartgeweben und in konserviertem Zustand übertragenem Spendermaterial, auch Knochenersatzmittel in der Therapie etabliert und in Qualität und Quantität der Eingriffe an Bedeutung gewonnen. Die Diskussion über die Übertragbarkeit von Infektionskrankheiten durch Gewebe aus Knochenbanken hat den Einsatz von konserviertem Spenderknochen in den Hintergrund treten lassen. Aus diesem Grunde wird immer wieder nach geeigneten Knochenersatzmaterialien gesucht. Zahlreiche Implantate aus verschiedenen physikalisch und chemisch differenten Stoffgruppen wurden auf ihre Eignung zum Knochenersatz getestet. Ein ideales Material wurde bislang nicht gefunden.

Im Tierversuchsmodell und in der klinischen Anwendung beim Menschen wurden verschiedene Knochenersatzmaterialien hinsichtlich der Dynamik der Knochenumbauprozesse mittels nuklearmedizinischer und röntgenologischer Verfahren evaluiert und im Ergebnis des knöchernen Substitutes histologisch bezüglich ihrer Wertigkeit für den funktionellen Knochenersatz untersucht. Im Vergleich zum autogenen Knochentransplantat entstanden im Ergebnis der Implantation osteoinduktiver und osteokonduktiv wirkender Knochenersatzmaterialien Substitute, die ausnahmslos und vor allem bei den keramischen Implantaten als unvollständige Restitution zu werten waren.

- Knochenersatzmaterialien
- Skelettszintigraphie
- Histologie
- Knochenumbaudynamik
- Osteokonduktion
- Osteoinduktion

Alongside the standard donor bone transfer, bone substitutes have established themselves, improved in quality and are being increasingly used in the surgical treatment of dysmorphic defects or defects following inflammation, tumor surgery or trauma, particularly in the last three decades. With the discussion about infectious disease transmission through tissue from bone banks, the use of donor bone has receded into the background. For this reason, suitable bone substitutes are being sought constantly. Implants of many different physical and chemical substance groups have been tested for their suitability as bone substitutes, but an ideal material has yet to be found.

In animal experiment models and their clinical application in humans, various bone substitutes have been evaluated for the dynamic of the resulting bone formation using nuclear medical and radiological procedures and have been examined histologically for their value as functional bone substitutes.

Compared to autogenous bone grafts, the bone substitutes which have emerged as the result of the implantation of osteoinductive and osteoconductive materials have, without exception and particularly in the case the ceramic implants, shown incomplete restitution.

Bone substitutes
Bone scan
Histology
Dynamik of bone formation
Osteoconduction
Osteoinduction

1	EINLEITUNG	7
2	PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG	7
3	KNOCHENGeweBE UND KNOCHENERSATZMATERIALIEN - THEORETISCHE GRUNDLAGEN	9
3.1	Knochengewebe und Knochenstoffwechsel	9
3.2	Knochenersatzmaterialien	11
3.2.1	Autogene Knochentransplantate	13
3.2.2	Allogene Knochenimplantate	14
3.2.3	Alloplastische Knochenersatzmaterialien	14
3.2.4	Andere Knochenersatzmaterialien	15
3.3	Knochenreparation	16
3.3.1	Osteokonduktion und schleichender Ersatz	16
3.3.2	Zellvermittelte Osteogenese	17
3.3.3	Osteostimulativer Effekt und Osteoinduktion	17
4	UNTERSUCHUNGEN ZUM INTER- UND INTRAINDIVIDUELLEN VERGLEICH VERSCHIEDENER KNOCHENERSATZMATERIALIEN - EINE TIEREXPERIMENTELLE STUDIE	18
4.1	Problemstellung und Zielsetzung	18
4.2	Validierung des Knochenstoffwechsels - Material und Methode	19
4.2.1	Nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren	19
4.2.2	Knochenersatzmaterialien	20
4.2.3	Tierexperimentelle Methode	27
4.3	Ergebnisse	36
4.3.1	Globalverlauf	36
4.3.2	Nuklearmedizinische Ergebnisse	36
4.3.3	Histologische Ergebnisse	49
4.4	Diskussion	58
4.4.1	Methodenkritik	58
4.4.2	Diskussion der Ergebnisse	59
4.5	Schlußfolgerungen und Zusammenfassung	75
5	ERFOLGSBEWERTUNG VON AUTOGENEM KNOCHENERSATZ IN DER MUND-, KIEFER- UND GESICHTSCHIRURGIE	80
5.1	Einleitung	80
5.2	Zielstellung	82
5.3	Indikationen für Osteoplastiken und Empfängerregionen	82
5.3.1	Involutionstrophie des Kieferkammes	82
5.3.2	Traumatische, entzündliche und tumorbedingte Defekte	83

		5
5.3.3	Isolierte oder kombinierte kongenitale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (LKGS)	84
5.4	Herkunft, Arten und Entnahme der Knochentransplantate	84
5.5	Heilungsverlauf nach Knochentransplantationen	85
5.6	Validierbarkeit	86
5.6.1	Röntgen	86
5.6.2	Computertomographie (CT)	86
5.7	Nuklearmedizinische Untersuchungstechniken	87
5.8	Material und Methode	88
5.9	Ergebnisse	90
5.9.1	Zusammensetzung des Patientengutes	90
5.9.2	Diagnose und Therapie	90
5.9.3	Dignität der Tumoren bei rekonstruktiver Defektchirurgie	91
5.9.4	Transplantate und Empfängerregionen	91
5.9.5	Operationsmerkmal	92
5.9.6	Ergebnisse der klinischen Untersuchung	93
5.9.7	Verlaufsparameter bei autogenen Knochentransplantationen	95
5.9.8	Retrospektive Evaluierung klinisch untersuchter Patienten	96
5.9.9	Röntgenologische Auswertung	98
5.10	Diskussion	101
5.10.1	Methodenkritik	101
5.10.2	Diskussion der Ergebnisse	102
5.11	Zusammenfassung und Schlußfolgerungen	109
6	CALCIUMCARBONAT-IMPLANTATE IN DER MUND-, KIEFER- UND GESICHTSCHIRURGIE	110
6.1	Material und Methode	110
6.1.1	Indikationen der Implantationen	110
6.1.2	Diagnostische Nachweismethoden	111
6.2	Ergebnisse	114
6.2.1	Morbiditätsverteilung	114
6.2.2	Verteilung der Implantate	115
6.3	Klinische Ergebnisse	115
6.3.1	Gesamtergebnisse	115
6.3.2	Indikationen und Ergebnisse	116
6.3.3	Ergebnisse röntgenologischer Untersuchungen	117
6.3.4	Ergebnisse nuklearmedizinischer Untersuchungen	119
6.3.5	Ergebnisse histologischer Untersuchungen	120
6.3.6	Ergebnisse mikrobiologischer Untersuchungen	122
6.4	Diskussion	122
6.4.1	Methodenkritik	122
6.4.2	Diskussion der Indikationen	125
6.4.3	Röntgenologische Untersuchungen	125
6.4.4	Nuklearmedizinische Untersuchungen	126
6.4.5	Histologische Untersuchungen	127
6.4.6	Mikrobiologische Untersuchungen	128

6.5	Zusammenfassung und Schlußfolgerungen	130
-----	---------------------------------------	-----

7 KNOCHENERSATZ ZYSTISCHER KNOCHENLÄSIONEN DES UNTERKIEFERS MIT HUMANER DEMINERALISIERTER KNOCHENMATRIX - EINE VERGLEICHENDE KLINISCHE STUDIE 132

7.1	Zielstellung	133
7.2	Material und Methode	133
7.2.1	Operationsverfahren Zystektomie (Operation nach Partsch I und II)	134
7.2.2	Knochenrekonstruktion mit HDBM	134
7.2.3	Zystektomie ohne knöcherne Rekonstruktion durch Knochenersatzmaterial	135
7.2.4	Herstellung von HDBM	135
7.3	Ergebnisse	135
7.3.1	Geschlechts- und Altersverteilung	135
7.3.2	Ätiologische Verteilung und Lokalisationen zystischer knöcherner Unterkieferläsionen	136
7.3.3	Wundheilungsverlauf und begleitende Symptomatik	137
7.3.4	Ausdehnungsdynamik zystischer Knochenläsionen des Unterkiefers	138
7.3.5	Subjektive Verlaufsbeurteilung zystischer Knochenläsionen des Unterkiefers	141
7.4	Diskussion	144
7.4.1	Methodenkritik	144
7.4.2	Diskussion der Ergebnisse	144
7.5	Zusammenfassung und Schlußfolgerung	148

1 Einleitung

Die Behandlung entzündlicher, tumorbedingter, dysmorphischer oder posttraumatischer Defekte des menschlichen Skeletts besitzt eine lange und erfolgreiche Tradition. Besonders in den letzten drei Jahrzehnten haben sich neben dem Standard der Behandlung, der Übertragung von körpereigenen Hartgeweben und in konserviertem Zustand übertragenem Spendermaterial, auch Knochenersatzmittel in der Therapie etabliert und in Qualität und Quantität der Eingriffe an Bedeutung gewonnen. Literarische Aufzeichnungen über erfolgreiche Knochentransplantationen lassen sich bis 1670 zurück verfolgen (Lindqvist et al. 1985, Prolo et al. 1985).

Die kraniofaziale Rekonstruktion kann durch autogene Transplantation aus verschiedenen Spenderregionen des Körpers erfolgen, aber die Gewinnung von Knochen verlängert zum einen den chirurgischen Eingriff und ist für den Patienten zumeist mit einer erhöhten Morbidität verbunden. Das körpereigene Gewebe steht zum anderen nicht in unbegrenzter Menge zur Verfügung.

Die Diskussion über die Übertragbarkeit von Infektionskrankheiten durch Gewebe aus Knochenbanken hat den Einsatz von konserviertem Spenderknochen in den Hintergrund treten lassen. Aus diesem Grunde wird immer wieder nach geeigneten Knochenersatzmaterialien gesucht. Zahlreiche Implantate aus verschiedenen physikalisch und chemisch differenten Stoffgruppen wurden auf ihre Eignung zum Knochenersatz getestet. Ein ideales Material wurde bislang nicht gefunden.

Die Fortschritte in den chirurgischen und rekonstruktiven Techniken haben die Forderungen nach geeigneten Knochenersatzmaterialien und Knochenregenerationsverfahren in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, der Traumatologie, der Orthopädie sowie in der Parodontologie in den vergangenen Jahren nachdrücklicher werden lassen.

Dank der Erweiterung der Indikationen für den Einsatz von Knochenersatzmaterialien konnte die dentale Implantatchirurgie auf Gebiete ausgedehnt werden, in denen zuvor eine Implantatinserion auf Grund eines unzureichenden Knochenlagers nicht geeignet erschien.

Neben autogenen Knochentransplantaten sowie allogenen und xenogenen Knochenimplantaten werden auch alloplastische Knochenersatzmaterialien voll- oder halbsynthetischen Ursprungs zur Defektrekonstruktion eingesetzt. Dabei können verschiedene physiologische Mechanismen unterschieden werden, durch die eine Knochenregeneration erzielt wird.

Die Osteointegration, die Osteokonduktion bzw. der schleichende Ersatz, die zellvermittelte Osteogenese, der osteostimulative Effekt und die Osteoinduktion unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich der verwendeten Knochenersatzsubstanz und der ausgelösten biologischen Antwort des Empfängers, sondern auch bezüglich ihrer Qualität des Knochenregenerates.

Verschiedene Knochenersatzmaterialien werden bei teilweise gleicher Indikationsstellung angewendet.

Ein ideales Knochensubstitut gibt es nicht. Autogener Knochen und dessen biologische Aktivität nach der Transplantation wird auch heute noch als der „golden standard“ im Vergleich zu anderen Verfahren der Defektrekonstruktion gewertet. Alle derartigen Implantate müssen sich an der Transplantation körpereigenen Knochens messen lassen.

2 Problemstellung und Zielsetzung

Beide Arten der rekonstruktiv-chirurgischen Therapie skelettaler Defekte, die autogene und die allogene Transplantation haben ihre Grenzen, die nicht zuletzt durch ethische und juristische Probleme gekennzeichnet sind. Deshalb ist die Entwicklung von Knochenersatzmaterialien mit großer Indikationsbreite bei vollständiger Bioverträglichkeit von immanenter Bedeutung für die medizinische Forschung. Diese Knochensubstitute können xenogener oder alloplastischer Herkunft

sein.

Die Vielzahl der klinisch anwendbaren Ersatzmaterialien, die biologisch und chemisch differenten Stoffgruppen angehören, erschwert die Überschaubarkeit der Indikationen der Anwendung und der spezifischen Eigenschaften der einzelnen Implantate.

Die Dynamik des Knochenstoffwechsels als Reaktion auf die Transplantation autogenen Knochens oder die Implantation von Knochenersatzmaterialien soll im Tierversuchsmodell anhand objektivierbarer Methoden untersucht werden, um trotz aller gebotenen Zurückhaltung in der Übertragbarkeit tierexperimenteller Ergebnisse auf den Menschen Aussagen für die klinische Anwendung zu diskutieren. Dabei kommen exemplarisch Implantate aus differenten Stoffgruppen zur Anwendung, die bereits in der klinischen Anwendung in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie etabliert sind, aber auch solche, deren experimentelle Forschung die humane Anwendung vorbereiten sollen.

Dabei werden Knochenersatzmaterialien nach ihrer Implantation in knöcherne Defekte, unabhängig von der Qualität des Lagerknochens, untersucht auf

- Quantität des neugebildeten Knochens,
- Qualität des neugebildeten Knochens und die
- zeitliche Dynamik, in der diese Neuformation stattfindet.

Die Ziele der Anwendungsstudie bestehen in:

- der Abgrenzung der Indikationen und Kontraindikationen des Ersatzmaterials für die Anwendung in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie,
- der Erkennung des biologischen Verhaltens zwischen Implantat und Wirt in der klinischen Symptomatik,
- der Verifizierung des Knochenumbaus durch unabhängige diagnostische Methoden,
- der Ursachenforschung für klinische Mißerfolge,
- dem Vergleich der Anwendung von Knochenersatzmaterialien unterschiedlicher biologischer und verfahrenstechnischer Herkunft und
- der Auswertung eigener Erkenntnisse mit den in der Literatur postulierten Eigenschaften.

In der Betrachtung der Gesamtergebnisse wird die Eignung als Knochenersatzmittel zur Anwendung im kraniofazialen Bereich gewertet. Erkenntnisse zur Dynamik des Knochenstoffwechsels und des Implantatumbaus lassen eine Konkretisierung der Indikationen zur Anwendung der einzelnen Knochenersatzmaterialien zu. Die funktionelle Wertigkeit des rekonstruierten Knochens soll determiniert werden. Aus diesem Grunde werden Rückschlüsse für die klinische Anwendbarkeit in der rekonstruktiven Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie aufgezeigt.

3 Knochengewebe und Knochenersatzmaterialien - Theoretische Grundlagen

3.1 Knochengewebe und Knochenstoffwechsel

Der Knochen ist das am höchsten differenzierte mesenchymale Gewebe und besitzt Funktionen als Stütz-, Schutz- und Speicherorgan. Er setzt sich aus kompaktem und spongiösem Gewebe zusammen, ist in den äußeren Grenzen vom Periost bedeckt und innen in unterschiedlicher Ausprägung vom Endost ausgekleidet.

Der makroskopische Aufbau des kompakten Knochens weist dichtes Gewebe aus; im spongiösen Knochen dagegen herrscht ein Netz aus Knochenbälkchen vor. Das dem Knochen außen anliegende Periost dient mit seinen Kollagenfasern, Nerven, Blutgefäßen und zellulären Elementen nutritiven Funktionen. Periostfibroblasten haben die Fähigkeit zur Differenzierung zu Osteoblasten, den eigentlichen Knochenbildnern. Das Endost weils ähnliche Funktionen auf wie das Periost.

Mikroskopisch läßt sich der zellreiche und mineralarme Geflechtknochen als Entwicklungsstadium der Wachstumsperiode vom reifen Lamellenknochen unterscheiden. Im feingeweblichen Aufbau lagern sich bis zu 7 µm starke Lamellen konzentrisch um längsgerichtete Hohlräume, die Havers-Kanäle, und sind durch interlamelläre Kittsubstanz miteinander verklebt. Diese nutritiven Kanäle führen Nerven und Blutgefäße und sind durch kleinere querverlaufende Knochenkanäle (Volkmann-Kanäle) miteinander verbunden (Axhausen 1907, 1911). In den konzentrisch angeordneten Lamellen liegen Osteozyten, die über Zellfortsätze miteinander in Verbindung stehen. Osteozyten, Lamellen und Zentralkanäle bilden zusammen eine funktionelle Einheit, das Osteon. Zwischen Osteonen liegen irreguläre Schaltlamellen.

Im Knochen liegen hauptsächlich vier Zellarten vor, die sich aus Fibroblasten des Periosts differenzieren, aus undifferenzierten Mesenchymzellen oder aus mononukleären Blutmonozyten. Fibroblasten differenzieren zu Präosteoblasten, die sich mitotisch vermehren und zu Osteoblasten ausreifen. Ruhende Osteoblasten beinhalten einen runden Kern, sind klein und stehen in enger Verbindung zu den funktionell ausgerichteten Knochentrabekeln. Osteoblasten haben die Hauptaufgabe, eine organische, kollagene, zur Mineralisation befähigte Matrix zu bilden (Smith, 1960). Die organische Matrix hat einen Anteil von 35% am Gesamtknochen. Die anderen 65% bilden die mineralische Phase. Die organische Phase besteht zu 90-95 % aus tripelhelikalen Kollagenfibrillen, zum Rest aus Glukosaminoglykanen (GAG), Lipiden, Kohlenhydraten und nichtkollagenen Proteinen. Die aktiven Knochenbildner besitzen die Fähigkeit zur Bildung von Kollagen Typ I, das als einziges in seiner Formation einer hormonellen Steuerung und dem Einfluß von Wachstumsfaktoren unterliegt (Canalis 1983). In den intrazellulär gebildeten Prokollagenketten wird Kalzium an saure Phospholipide der Zellmembran gebunden und durch Membranausstülpung extrahiert (Matrixvesikel). Bei den nach Expression extrazellulär erfolgenden Fibrillenbildungen wurden elektronenmikroskopisch sog. Lochzonen nachgewiesen, die die Keimzellen der geregelten mineralischen Ablagerung bilden (Wuthier et al. 1985). Unter dem Einfluß der alkalischen Phosphatase kann anorganisches Phosphat mit Kalzium reagieren und nadelförmige Kristalle aus Hydroxylapatit bilden.

Osteoblasten geben neben dem Kollagen weitere Substanzen in die neugebildete Matrix ab, die partiell an der nachfolgenden Mineralisation beteiligt sind. Nachweislich wurden in den vergangenen Jahren verschiedenste Faktoren, die die Knochenformation steuern, benannt: es sind dies neben Glykosaminoglykanen (GAG) auch „bone morphogenetic proteins“ (Urist et al. 1979), der „human skeletal growth factor“ hSGF (Farley et al. 1982), der „matrix factor“ (Sampath et al. 1982) und die „bone derived factors“ I und II (Canalis u. Raisz 1979). Es wird davon ausgegangen, daß die genannten Faktoren ebenfalls Produkte aktiver Osteoblasten sind. Hydroxylapatit - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ - ist der Prototyp des ausgereiften Knochenminerals, kommt aber in Reinform nicht vor, sondern ist ein mit Karbonat- und Hydrogenionen angereichertes, biologisch präzipitiertes Apatit-Analogon, in dem Kalziumionen partiell durch Eisen-, Magnesium- und Bleiionen ersetzt sind (Anderson 1978). Hydroxylapatit entsteht in einem autokatalytischen Prozeß aus Kalziumphosphat (Brushite). Osteoid, eine unverkalkte Knochengrundsubstanz, mineralisiert durch den Einfluß der in den Osteoblasten enthaltenen alkalischen Phosphatase durch Einlagerung von Hydroxylapatit und führt zum Knochenanbau, dem sog. remodeling. Hat sich im Osteoid ein Kristallisationszentrum gebildet, schreitet die weitere Mineralisierung durch wachstumssteuernde Proteine auf die noch nicht verkalkten Matrixbereiche über und bildet Kristallisationsfronten (Adler 1992).

Die Knochenbildner mauern sich auf diese Art ein und werden dann zu Osteozyten, die durch Zellausläufer miteinander in Verbindung stehen und für die weitere Lebensfähigkeit des Knochens verantwortlich sind. Sie liegen in kleinen Lakunen in der verkalkten Knochensubstanz. Jugendliche Osteozyten setzen den Knochenanbau fort, ältere haben mehr osteolytische Aktivitäten. Eine Anfärbarkeit der Osteozyten im mikroskopischen Bild gilt als Zeichen von Vitalität. Leere Lakunen sprechen für Knochennekrosen.

Knochenzellen mit resorptiver Funktion sind die Osteoklasten. Einkernige Osteoklasten liegen in kleineren Resorptionslakunen, mehrkernige sind in größeren Buchten, den Howship-Lakunen, mikroskopisch leicht zu erkennen. Diese Zellen enthalten saure Phosphatase und proteolytische Enzyme und sind somit in der Lage, verkalkte Knochensubstanz zu resorbieren. Vereinzelt wird die Knochenresorption mehr den Osteoblasten als den Osteoklasten zugesprochen, da sie als einzige Knochenzellen die für die Lösung der organischen Grundsubstanz notwendige neutrale Kollagenase aufweisen (Sakamoto u. Sakamoto 1986). Die Bindegewebszellen des Knochens sind die Fibroblasten im Periost und Endost. Sie bilden kollagene Fasern, die bei pathologischer Anreicherung zur Knochenmarkfibrose führen können.

Dem Knochen liegen Zellverbände zugrunde, deren teilweise konträre Wirkung den Aufbau, die Aufrechterhaltung der Vitalität und die reparativen Vorgänge ermöglichen. Die Vitalität lebenden Knochens ist abhängig von einer ausreichenden Blutversorgung. Über zuführende arterielle Hauptgefäße in langen Knochen werden abzweigende und in einem feinen arteriellen Netzwerk endende Gefäße im Markbereich versorgt. Von außen sorgen zahlreiche perforierende periostale Gefäße für die Blutversorgung. Das arterielle Blut geht über in verzweigte kortikale Kapillaren und mündet in Marksinusoide, die ihrerseits in den venösen Kreislaufschenkel in Form von Zentralvenen oder Sammelvenen führen. Hierbei sind die Gefäßverhältnisse in langen Röhrenknochen nicht identisch mit denen platter Knochen wie z.B. des Schädeldaches.

Das Knochengewebe kann aus zwei unterschiedlichen Mechanismen hervorgehen und aus einer desmalen (bindegewebigen) oder einer chondralen (knorpeligen) Ossifikation entstehen. Beide laufen selten isoliert ab. Im Schädelbereich sind die platten Schädelknochen und die Fontanellenverknöcherung desmalen Ursprungs. Lange Röhrenknochen und der Unterkiefer entstammen der chondralen Ossifikation. Das wesentliche physiologische Wachstum erfolgt durch die enchondrale Ossifikation, die in den knorpeligen Wachstumsfugen der Epiphysen zum Längenwachstum führt. Die Dickenzunahme des Knochens erfolgt periostal-desmal (Adler 1983).

Wachstum, Knochenstruktur und Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel des Knochens unterliegen einer Fülle von Regulationsmechanismen. Das von den Nebenschilddrüsen gebildete Parathormon (PTH) bewirkt im Magen-Darm-Trakt eine verstärkte Kalziumresorption, in der Niere dagegen eine erhöhte Kalzium- und Phosphatausscheidung. Die Osteoklasten werden im Knochen aktiviert, die Osteoblasten unter dem Einfluß des Hormons in Fibroblasten umgewandelt. Bei gleichzeitiger Stimulierung von Knochenbildnern und Knochenlösern überwiegt die osteoklastisch-resorptive Aktivität. Der Antagonist des Parathormons ist das Calcitonin, das in den C- Zellen der Schilddrüse gebildet wird. Es hemmt die Osteoklastenaktivität und fördert die Differenzierung von Fibroblasten zu Osteoblasten. Daneben greifen die Wirkungen des Wachstumshormons STH (somatotropes Hormon), des TSH (Schilddrüsen stimulierendes Hormon) und des ACTH (adreno-cortico-tropes Hormon) und pathologische Veränderungen der ossären Durchblutung in den Regulationskreis von Knochenstruktur und Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel wesentlich ein (Bourne 1972).

Zugfestigkeit und Dehnbarkeit des Knochens sind hauptsächlich bedingt durch die kollagenen Fasern der Knochengrundstruktur. Die eingelagerten Minerale verleihen ihm die hohe Druckfestigkeit. Die funktionelle Beanspruchung eines Knochens verleiht ihm die äußere Form und Binnenstruktur. Außergewöhnliche Belastungen können Formveränderungen im Sinne von Deformationen hervorrufen. Ein typisches Beispiel sind Unterkiefergelenkveränderungen im Sinne einer deformierenden Arthropathie bei Myoarthropathien oder dem sog. Dysfunktionssyndrom (Schulte 1966, Eschler 1963, Converse 1977).

3.2 Knochenersatzmaterialien

Seit der Einführung standardisierter Operationsverfahren zur Stabilisierung des substanzgeschwächten oder in seiner Kontinuität unterbrochenen Knochens durch moderne Osteosynthesematerialien ist es größtenteils möglich, eine funktionsstabile Beweglichkeit und die Stützfunktion des Knochens wiederherzustellen. Ein optimaler Ersatz kann dadurch jedoch nicht erfolgen. Erst die Auffüllung solcher Defekte durch autogenen oder allogenen Knochen kann eine annähernde funktionelle und ästhetische Restitution erbringen.

Für ein solches Vorgehen wurden von verschiedenen Autoren die spezifischen Anforderungen an das Wirtslager und die zellulären Stoffwechselvorgänge beschrieben (Marchand 1901, Axhausen 1907, Lexer 1911, Urist u. Mc Lean 1952 und de Boer 1988).

Aus diesen Erkenntnissen und den Erfahrungen der klinischen Praxis heraus wurde versucht Substanzen zu finden, die statt des autogen oder allogenen transplantierten Knochens benutzt werden könnten. Hinzu kommen forensische und hygienische Aspekte, da für Knochentransplantationen stets vitale Indikationen fehlen. Mit der Transplantation von allogenen Knochen ist, in gleicher Art wie bei Bluttransfusionen und Transplantationen parenchymatöser Organe, das Risiko der Übertragung von Infektionskrankheiten verbunden. Dies hat vor allem in Hinblick auf die HIV-Problematik in den vergangenen zehn Jahren an Bedeutung gewonnen, auch wenn einheitliche Richtlinien zum Führen einer Knochenbank in Deutschland gesetzlich verankert wurden (Knaepler et al. 1994, Hofmann 1992, Rubin et al. 1988, Rudolph et al. 1990).

Das Ziel der Entwicklung alternativer Substanzen sollte sein:

- die autogene Transplantation unnötig zu machen und/oder
- die allogene Implantation vermeiden zu können,
- die Menge an autogen oder allogenen transplantiertem Knochen durch Verwendung alternativer Substanzen zu reduzieren.

Diese Substanzen, die anstelle körpereigenen Knochens oder Spenderknochens implantiert werden können, werden unter dem Begriff Knochenersatzmaterialien zusammengefaßt (Rueger 1992).

Bislang haben Knochenersatzmaterialien die an sie gestellten Erwartungen nicht erfüllt, denn trotz der Transparenz der grundlegenden Abläufe der Knochenbildung und -heilung und der intensiven Forschung auf dem Biomaterialsektor gibt es bis zum heutigen Zeitpunkt keinen vollwertigen Ersatz für den autogenen Knochen.

Nach Rueger (1992) sind Knochenersatzmittel, die synonym für Knochenersatzmaterialien gebraucht werden, synthetische-anorganische oder biologisch-organische Verbindungen, die bei Bestehen eines knöchernen Defektes anstelle autogenen oder allogenen Knochens in den Defekt implantiert werden. Es soll eine schnelle und sichere Durchbauung des Defizites aufgrund einer Förderung der Knochenheilung durch den Ersatzstoff erreicht werden. Durch das biologisch aktive Ersatzmaterial soll ein vitaler, funktionsstabiler Knochen entstehen. Angestrebt wird eine Osteoinduktion im Sinne einer Stimulation der Osteoneogenese im Gebiet der Implantation. Es ist jedoch auch eine knöcherne Reparation durch Osseointegration des Biomaterials unter Bildung einer innigen Verbindung des Ersatzmittels mit dem Knochen denkbar, die ohne Umbildung des Implantates in „neuen“ Knochen abläuft.

Zum Verständnis der Interaktionen zwischen Implantat und Wirtslager sind Begriffsklärungen notwendig. Je nach Herkunft des knöchernen Defektes, Lokalisation, Größe und lokaler Durchblutung trifft ein implantiertes Knochenersatzmaterial auf inhomogene Ersatzlager, die Lexer (1911) in einer aktuell noch gültigen Einteilung unterschieden in das ersatzunfähige Lager, das ersatzschwache Lager und das ersatzstarke Lager.

Eine der Hauptbedingungen für die Einordnung sind die lokalen Durchblutungsverhältnisse und die Fähigkeit, das Transplantat vaskulär zu erschließen. Urist hat über Jahrzehnte wegberetend

weitere entscheidende Aspekte der Anforderung an das Lager erkannt und die Proliferationsfähigkeit und Vitalität des Lagerknochens und der umgebenden Weichgewebe, die mechanische Stabilität und Infektfreiheit des Lagers sowie die immunologische Abwehrlage des Gesamtorganismus genannt (Urist 1952, 1980) .

Substanzen zum Knochenersatz entstammen vielfältigen und chemisch sowie strukturell differenten Ausgangsmaterialien mit unterschiedlichen Auswirkungen auf das Implantatlager. Deshalb ist eine klinisch gebräuchliche Klassifikation dieser Materialien bislang nicht gelungen.

Hench und Ethridge (1982) sowie Hench und Wilson (1979) haben diese Substanzen nach ihrer Reaktion im Implantatlager in solche eingestuft:

- die toxisch wirken und umgebendes Gewebe schädigen,
- die nicht toxisch vom Gewebe aufgelöst und durch dieses ersetzt werden,
- die nicht toxisch und biologisch inaktiv und vom Gewebe umschieden werden und
- die nicht toxisch und biologisch aktiv mit dem Lagergewebe eine Bindung eingehen.

Einer Einteilung Osborns folgend wird nach der Bioaktivität unterschieden, die verschiedene Formen des Verbundes zwischen Implantat und Knochen hervorruft (Osborn et al. 1979, 1985, 1987):

- biotolerante Stoffe erzeugen eine 'Distanzosteogenese' (implantierbarer Edelstahl, Titan u.a.),
- bioinerte Werkstoffe bewirken eine 'Kontaktosteogenese' (Aluminiumoxidkeramik u.a.) und
- bioaktive Substanzen (Kalziumphosphate u.a.) lösen eine 'Verbundosteogenese' aus.

Rueger ist es zu verdanken, daß ein umfassender Versuch der Klassifizierung von Knochenersatzmitteln unternommen wurde. Er bezieht über die biologische Wirksamkeit hinaus auch die Herkunft der Verbindungen, ihre chemische Zusammensetzung und die Eingruppierung in Einzelsubstanzen und Substanzkombinationen mit ein (Rueger 1992).

Demnach werden in der ersten Klasse Knochenersatzmaterialien zusammengefaßt, die anorganischer, synthetischer Natur sind. Die zweite Klasse beinhaltet Stoffe, die organischer, biologischer Herkunft entstammen. In der dritten Klasse finden sich 'Composites', die durch Addition verschiedener, nicht einheitlicher Materialien gekennzeichnet sind.

Diese Klassifizierung findet in der folgenden Übersicht ihre Berücksichtigung (Abb. 1). Sie soll die Zugehörigkeit häufig angewendeter Knochenersatzmaterialien systematisieren:

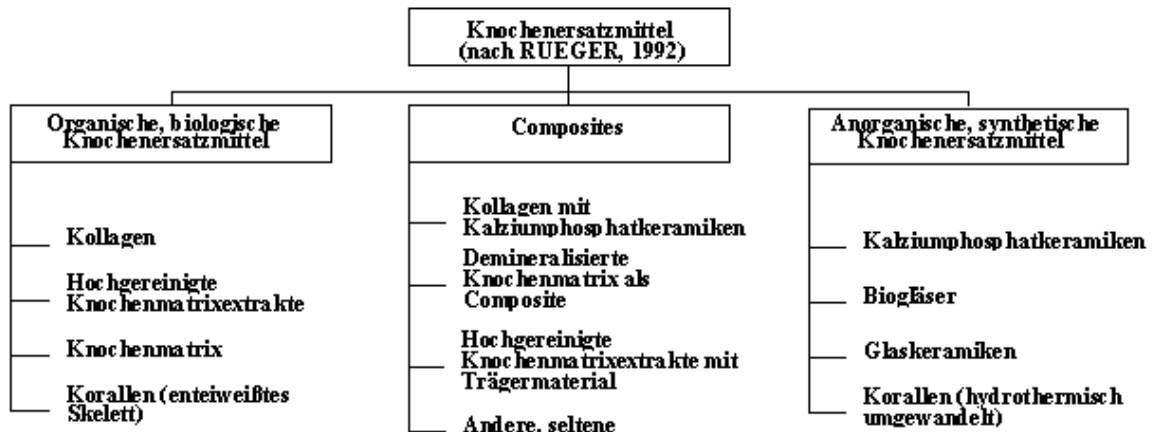


Abb. 1: Systematik der Knochenersatzmittel

3.2.1 Autogene Knochentransplantate

Autogener Knochen ist aufgrund seiner hohen biologischen Potenz und seiner biomechanisch adäquaten Eigenschaften als Optimum zur Knochentransplantation betrachtet worden. Seine Anwendung ist jedoch durch die begrenzte Verfügbarkeit beschränkt (Klinge et al. 1992). Außerdem bedarf es in der Regel einer Entnahmemöglichkeit, was die Spendermorbidity und die Wahrscheinlichkeit chirurgischer Komplikationen steigert (Gerngroß et al. 1982; Grob 1986, Ellis 1993).

Axhausen wies bereits 1962 nach, daß in freien Knochentransplantaten Osteoblasten überleben, wenngleich heute bekannt ist, daß der größte Teil von ihnen in Abhängigkeit von den Transplantateigenschaften und der Qualität des Transplantatlagers bis zur vollständigen Revaskularisation zugrunde geht (Axhausen W. 1962, Aebi u. Regazzoni 1989b). Dabei hat sich gezeigt, daß Spongiosatransplantate in ihrer osteogenen Potenz soliden Kortikalistransplantaten überlegen sind (Dumbach 1987, Lentrodt et al. 1985), da sie die besseren Voraussetzungen zur Ernährung durch Diffusion bis zur vollständigen Revaskularisation des Transplantates, einen höheren Grad der Vaskularisation und der Umbauraten sowie einen höheren Zellanteil aufweisen (Eitel et al. 1980, Roesgen 1991). Autogene Spongiosatransplantate verfügen jedoch über eine geringe mechanische Stabilität. Daher kommen in mechanisch belasteten Transplantatlagen überwiegend kortikospongiöse Transplantate zur Anwendung.

Während in der unmittelbaren Umgebung des benachbarten Lagerknochengewebes die Vitalität des Transplantates unbeeinträchtigt ist, zeigen weiter entfernt liegende Transplantatanteile regressive Veränderungen (Höltje 1979a,b). Es wurde deshalb empfohlen, die Dicke von Knochentransplantaten möglichst gering zu halten (Reuther 1979). Nach der anfänglichen Phase der Angiogenese, welche von einer Entzündungsreaktion begleitet wird, kommt es zu einem Knochenabbau durch Osteoklasten und einwandernde Makrophagen. Einsprossende Gefäße, mesenchymales Gewebe und zu einem geringen Anteil von den überlebenden Osteoblasten aus expandierendes Knochengewebe besiedeln die ehemaligen Markräume. Der schleichende Ersatz durch vitales Knochengewebe vollzieht sich während dieser Umbauvorgänge längs der Transplantatachse vom angrenzenden Knochengewebe aus zur Mitte des Transplantats (Burchardt 1983). In Abhängigkeit von der Transplantatgröße, vom Transplantattyp sowie vom Transplantatlager können sich diese Vorgänge auch über mehrere Jahre erstrecken.

Im Gegensatz zu freien autogenen Knochentransplantaten bleiben bei gestielten sowie bei mikrochirurgisch revaskularisierten Transplantaten die Struktur, der Metabolismus und damit der überwiegende Anteil der vitalen Knochenzellen durch den Gefäßanschluß erhalten (Weiland et al.

1983, Weiland 1989, Aebi et al. 1989). Daher können solche gefäßgestielten Transplantate bei ausgedehnten Defekten sowie in ersatzschwachen bzw. ersatzunfähigen Transplantatlägern verwendet werden, da sie nicht auf die Ernährung durch Diffusion bzw. die Revaskularisierung durch das Lagergewebe angewiesen sind. Durch die Vitalerhaltung der Osteoblasten sowie ihrer Stammzellen bei gestielten oder mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten wird ein wesentlich schnellerer Ein- und Umbau erzielt (Weiland 1989). Experimentelle und klinische Untersuchungen haben gezeigt, daß durch Gefäßaussprossung aus einem solchen Transplantat eine Revaskularisation des Lagers und damit eine vom Transplantat auf das Lager übergreifende Knochenneubildung erzielt werden kann (Gonzales del Pino et al. 1990, Uchida u. Sugioka 1990, Schwetlick et al. 1988).

3.2.2 Allogene Knochenimplantate

Der klinische Einsatz allogener Knochenimplantate birgt, wie die Transfusion von Blutprodukten und die Transplantation parenchymatöser Organe, die potentielle Gefahr der Übertragung von bakteriellen und viralen Infektionskrankheiten. Ein weiteres Problem sind immunologische Abwehrprozesse gegen das allogene Implantat. Die zellulären Elemente des Implantates sind Träger der antigenen Strukturen, während die antigenen Eigenschaften der Matrix letztlich noch nicht geklärt sind (Katthagen 1986). Daher bedarf es der Zusammenarbeit mit einer Knochenbank, die für die Qualität der Implantate sowie für die Dokumentation der Implantation verantwortlich ist. In den USA werden die Aufbereitung, Konservierung sowie die Verteilung von allogenen Knochenimplantaten von großen überregionalen Knochen- und Gewebebanken vorgenommen. Ein Äquivalent dieser Organisationsform besteht in Europa unter dem Namen Bioimplant-Services als Dependanz von Eurotransplant. Speziell aufbereitete oder konservierte allogene Knochenimplantate können auch von kommerziellen Anbietern bezogen werden. In Deutschland werden überwiegend allogene Implantate aus klinikeigenen Knochenbanken verwendet. Verbindliche Richtlinien für Knochenbanken wurden erstmals 1979 von der American Association of Tissue Banks veröffentlicht (American Association of Tissue Banks 1979). Aufgrund der HIV-Problematik wurden diese Richtlinien 1991 überarbeitet (American Association of Tissue Banks 1991). Auch in Deutschland bestehen seit 1990 verbindliche Richtlinien, die 1996 vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer überarbeitet wurden (Richtlinien zum Führen einer Knochenbank 1990, 1996). Allogene Knochenimplantate zählen in Deutschland zu den Arzneimitteln gemäß § 3 Ziffer 3 Arzneimittelgesetz.

Unter den allogenen Knochenimplantaten finden heute weltweit am häufigsten kältekonservierte oder lyophilisierte Implantate Verwendung. Zur Verhinderung der Autolyse werden die Implantate bei der Kältekonservierung bei -70 bis -80 °C gelagert (Friedlaender 1983, O'Sullivan 1993). Ende der 50er Jahre wurde die Gefriertrocknung (Lyophilisation) als Konservierungsverfahren für Knochenimplantate eingeführt (Kreuz et al. 1951). Diese Methode hat den Vorteil, daß der Knochen auch bei Raumtemperatur gelagert werden kann. Untersuchungen haben ferner gezeigt, daß durch die Lyophilisation die Antigenität von allogenen Knochenimplantaten reduziert wird (Brooks et al. 1963, Friedlaender et al. 1983). Die knochenreparative Potenz allogener Knochenimplantate resultiert überwiegend aus der Bereitstellung poröser Leitstrukturen, die im Sinne der Osteokonduktion, insbesondere bei allogenen Spongiosaimplantaten, sowie im Rahmen des schleichenden Ersatzes durch das umgebende Knochengewebe, insbesondere bei allogenen Kortikalisimplantaten, durchbaut bzw. ersetzt werden.

Die eingangs erwähnten, mit der allogenen Knochentransplantation verbundenen Risiken, die sich auch durch aufwendige Voruntersuchungen nicht ausschließen, sondern nur minimieren lassen, haben zu einer zunehmend kritischen Bewertung dieses Verfahrens geführt. Erfolgsversprechende Ankündigungen über osteoinduktiv wirkende Substanzen haben sich bislang im klinischen Alltag nicht bestätigen können (Kübler 1997).

3.2.3 Alloplastische Knochenersatzmaterialien

Bereits frühzeitig wurde versucht, Substanzen zu finden, die anstelle von autogenem oder allogenen Knochengewebe eingesetzt werden könnten. Damit wurde das Ziel verfolgt, allogene Knochenimplantationen zu vermeiden, die autogene Transplantation unnötig zu machen und durch die Verwendung alternativer Substanzen die Menge des benötigten Knochens zu verringern. Weitere Ziele sind, die Knochenheilung sowohl in Bezug auf die Menge und Qualität des neugebildeten Knochens, als auch in Bezug auf die pro Zeiteinheit gebildete Knochenmenge positiv zu beeinflussen, d. h. die knöcherne Reparatur durch ein Knochenersatzmaterial zu beschleunigen. Unter dem Begriff Knochenersatzmaterialien werden Substanzen zusammengefaßt, die anstelle von körpereigenem Knochen oder Spenderknochen eingesetzt werden können (Rueger 1992).

Zahlreiche Implantate aus physikalisch und chemisch differenten Stoffgruppen wurden auf ihre Eignung als Knochenersatzmaterial getestet. Trotz der Transparenz der grundlegenden Abläufe der Knochenbildung und -heilung und der intensiven Forschung auf dem Biomaterialsektor gibt es bis zum heutigen Zeitpunkt keinen vollwertigen Ersatz für den autogenen Knochen.

Vollsynthetische Materialien, wie Polymethylmethacrylate, Polyethylen, Polytetrafluorethylen, Polyamid und Silikon besitzen eine reine Platzhalterfunktion bei der Defektrekonstruktion sowie bei der Augmentation hypoplastischer Gewebe. Daneben existieren auch Materialien, die durch den umgebenden Knochen wenigstens zum Teil durchbaut werden können, wie zum Beispiel Kalziumphosphate und Glaskeramiken. Insbesondere Hydroxylapatit findet seit Jahren vielfach klinischen Einsatz. Aufgrund der Tatsache, daß Hydroxylapatit einen natürlichen Bestandteil des anorganischen Knochengewebes darstellt sowie wegen seiner sehr guten Gewebeverträglichkeit und seiner knochenbildenden Eigenschaften, wurden in den 80er Jahren große Hoffnungen in dieses Material gesetzt, die sich aber nur teilweise erfüllten (Jarcho 1981, Müller-Mai et al. 1990, Osborn 1979, 1985, 1987). Zwar kommt es im engen Kontaktbereich zwischen Hydroxylapatit und Knochen zum randständigen An- bzw. Einwachsen von Knochengewebe in die porösen Strukturen der Hydroxylapatitkeramik, es tritt jedoch keine aktive Knochenregeneration durch neu gebildete Osteoblasten ein (Donath et al. 1985, Rueger 1992). In zunehmendem Abstand vom Knochenlager findet sich eine bindegewebige Einscheidung der Granula unabhängig vom verwendeten Hydroxylapatit-Typ (Pongsiri 1992). Das Material wird nicht oder nur stark verzögert resorbiert. So kommt es im günstigsten Fall zu einer knöchernen Durchbauung der Implantate. Damit ergibt sich, wie bei allen nicht resorbierbaren Knochenersatzmaterialien, die als Fremdkörper im Empfängerorganismus verbleiben, die Gefahr der Implantatdislokation, entzündlicher Gewebereaktionen, der Infektion sowie der Implantatabstoßung. Das persistierende Implantatmaterial stellt einen biomechanischen Schwachpunkt des rekonstruierten Knochenbezirkes dar (Kübler 1997). Hydroxylapatit erfüllt alle Anforderungen, die bezüglich Histokompatibilität an ein Knochenersatzmaterial gestellt werden müssen. Nach Untersuchungen von Meenen, Osborn u.a. wirkt es weder antigen, noch toxisch oder kanzerogen (Osborn et al. 1978 u. 1985).

Auch Trikalziumphosphat bewirkt keine Osteostimulation. Lediglich in der Implantatperipherie kommt es zu einem osteokonduktiven Effekt. Trikalziumphosphat weist, verglichen mit Hydroxylapatit, ein günstigeres Resorptionsverhalten auf. Jedoch erfolgt in vielen Fällen die chemisch physikalische Auflösung des Trikalziumphosphats so schnell, daß sich auf seiner Oberfläche kein biologisches Apatit ablagert, auf dem Knochen gebildet werden könnte. Die sich auflösende Fläche erlaubt keine Proteinabsorption und Zellanlagerung. Nach der Implantation tritt gleichzeitig eine sterile entzündliche Reaktion mit einer Häufung von Lymphozyten und Plasmazellen ein. Die Transport- und Phagozytosekapazität der resorbierenden Zellen ist frühzeitig überlastet, so daß es nach dem Absterben der Zellen zur Freisetzung des aufgenommenen Materials im Gewebe kommt (Reif et al. 1998, Günther et al. 1998).

3.2.4 Andere Knochenersatzmaterialien

Demineralisierte Knochenmatrix, Knochengelatine und hochgereinigte Matrixextrakte sind Arten heterologer Knochenersatzmaterialien, denen ein osteostimulatorischer Effekt zugeschrieben wird. Verschiedene Beobachtungen in den 70er Jahren führten zu der Annahme, daß die biologische Aktivität osteogener Knochenersatzmaterialien auf die Wirkung von Induktoren zurückzuführen sei, die aus der Knochenmatrix diffundieren. Die Grundlagen legte Urist, indem bei heterotoper Implantation in den Muskel eine Knochengewebsbildung nachgewiesen wurde (Urist 1965). Nach

heterotoper und orthotoper Implantation konnte die Dynamik des Knochenstoffwechsels determiniert werden. Demnach entsteht über den Prozeß der Chondrogenese 9 Tage nach Implantation eine Matrix, auf deren Basis 5 Tage später eine Mineralisation mit Gefäß einsprossung und ablaufender enchondraler Osteogenese einsetzt und Knochengewebe entsteht (Mulliken et al. 1984, Glowacki et al 1981, 1983). Eine Reihe von Aminosäurestrukturen wurden aus dem Pool der Knochenmatrixextrakte, zusammengefaßt unter dem Begriff „bone morphogenetic proteins“ (BMP), isoliert. Neue Trends bestehen in der Extraktion einzelner Matrixproteine und der rekombinanten Herstellung.

Eine Weiterentwicklung konventioneller demineralisierter Knochenimplantate stellt der AAA-Knochen dar (autolysierter, antigenextrahierter, allogener Knochen), der keine alloantigenen Eigenschaften mehr aufweist und derart auf den Knochenbildungsprozeß störend wirkende Einflüsse ausschließt (Kübler et al. 1999).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß das Problem des Knochenersatzes aufgrund der unterschiedlichen Nachteile der verschiedenen Ersatzmaterialien noch nicht endgültig gelöst ist. Dazu zählen bei autogenen Transplantaten die Entnahmemorbidität, die verzögerte Inkorporation und Volumenverluste bei frei transferiertem Knochen. Bei den allogenen und xenogenen Knochentransplantaten sind es die Lagerungsprobleme, die nicht immer beherrschbaren Immunreaktionen sowie das Restrisiko einer übertragbaren Virusinfektion. Den Kalziumphosphatkeramiken mangelt es an mechanischer Festigkeit, es kommt nur zu einer peripheren knöchernen Durchbauung und zu Volumenverlusten durch Resorption (Saffar et al. 1990, Horch et al. 1985). Gering resorbierbare Hydroxylapatitkeramiken bieten bei Persistenz des Ersatzmaterials ungünstige Voraussetzungen zur mechanischen Belastbarkeit des Knochens.

3.3 Knochenreparation

3.3.1 Osteokonduktion und schleichender Ersatz

Materialien, die eine geeignete, rein passive Leitstruktur besitzen, durch die das umgebende Lagerknochengewebe einwachsen kann, werden als osteokonduktiv bezeichnet (Burchardt, 1983). Die porösen Strukturen simulieren im Sinne eines Leitschieneneffektes eine vom Lagergewebe ausgehende Knochenneubildung. Nach einer stattfindenden mesenchymalen zellulären Differenzierung sprossen Gefäße ein und führen über eine Vaskularisation zu einer Knochenregeneration ohne vorherige Resorption des Knochenersatzmaterials (Katthagen 1993). Die natürliche Spongiosa stellt hinsichtlich Architektur und Dimensionierung dabei eine Idealstruktur dar (Schenk 1991). Mit der Entwicklung biokompatibler poröser Kalziumphosphatkeramiken wurde versucht, diesen Mechanismus für die Knochenregeneration nutzbar zu machen.

Wesentliche Parameter für die Osteokonduktion sind dabei die Porendurchmesser sowie das Vorhandensein und der Durchmesser interkonnektierender Poren im Knochenersatzmaterial, aber auch die Qualität des Lagerknochens.

Für das Einwachsen bindegewebiger Strukturen sind Porendurchmesser von 5 - 15 µm ausreichend. Mineralisierte Knochengewebe können erst in Poren mit einer Dicke ab 100 µm einwachsen. Osteonähnliche Strukturen benötigen entsprechend der natürlich im Knochen vorkommenden Kanäle Durchmesser von mehr als 200 µm (Schenk 1991). Die Einwanderung von perivaskulärem Gewebe, Blutgefäßen und undifferenzierten Mesenchymzellen geht ausschließlich vom knöchernen Anteil des Lagergewebes aus. Die Anforderungen an das Implantatlager zum Erreichen einer Osteokonduktion sind hoch. Es muß eine ausreichend große, möglichst lückenlose Anlage zum Implantat aufweisen. Lexer erkannte als erster den Einfluß des Knochenlagers auf das Einheilen von Knochentransplantaten. Dies gilt in gleicher Weise für Knochenersatzmaterialien. Lexer unterbreitete die heute noch gültige Einteilung in ersatzstarkes, ersatzschwaches und ersatzunfähiges Lagergewebe (Lexer 1908 u. 1911).

Die Reparationsfähigkeit hängt von zahlreichen Faktoren ab wie Patientenalter, Defektgröße, Knochenart, Vaskularisation, Stabilität u.a.m.. Wegen der multifaktoriellen Bedingtheit kann eine generelle Zuordnung definierter anatomischer Regionen des knöchernen Stützgewebes hinsichtlich

der Qualität des Knochens nicht gegeben werden.

Schwarz inaugurierte, ersatzschwaches und ersatzunfähiges Lager praktisch gleichzusetzen und unter diesem Begriff solche spontanen Reparationsprozesse zusammenzufassen, die über eine geringe und auf den Defektrand begrenzte Knochenapposition nicht hinausgehen (Schwarz, 1989). Bei der Betrachtung von Knochendefekten kritischer Größe, den tierexperimentell beschriebenen „critical size defects“, muß ,abhängig von der Qualität des Lagergewebes, zwischen spontaner, zentripetal gerichteter Regeneration der Knochens und der biologischen Wirkung von Knochenersatzmaterialien unterschieden werden (Schmitz et al. 1986, Kübler et al. 1998). Ein ersatzstarkes Lager ist von sich aus fähig, einen gegebenen Knochendefekt weitgehend oder völlig zu reparieren.

Bei der Überpflanzung avitalen, nicht sequestrierten Knochens als allogenes oder autogenes Transplantat wird durch Gefäßeinsprossung, Resorption und Apposition dieser durch neuen Knochen ersetzt. Dieser Prozeß wird als schleichender Ersatz (creeping substitution) bezeichnet (Sevitt, 1981).

3.3.2 Zellvermittelte Osteogenese

Die Osteogenese durch verpflanzte, vitale und knochenbildende Zellen stellt einen weiteren Wirkmechanismus der Knochenregeneration dar. Die Anforderungen an das Transplantatbett sind wesentlich geringer. Die Wertigkeit des Knochenersatzes bezüglich seiner Dynamik ist als qualitativ und quantitativ wesentlich höher anzusetzen als der durch Osteokonduktion. Hierin liegt der wesentliche Vorteil autogener Knochentransplantate begründet, bei denen es zur Verpflanzung vitaler Osteoblasten und undifferenzierter Vorläuferzellen kommt. Bei der Transplantation spongiösen Knochens wirkt der physiologische Mechanismus der zellvermittelten Osteogenese am effizientesten. Kortikaler Knochen hat demgegenüber einen geringeren Anteil vitaler zellulärer Strukturen und wirkt hauptsächlich osteokonduktiv (Kübler 1997). Bei der Transplantation ist der Anteil überlebender Knochenzellen entscheidend für den Effekt der zellvermittelten Osteogenese. Freie autogene Transplantate zeigen einen geringeren Effekt als gefäßgestielte, anastomosierte (Axhausen 1962, Aebi u. Regazzoni 1989).

3.3.3 Osteostimulatorischer Effekt und Osteoinduktion

Der Effekt beruht auf einer Freisetzung lokal wirksamer Wachstumsfaktoren, die in der organischen Matrix des Knochens vorhanden sind. Die Freisetzung erfolgt durch die frühzeitige Resorption des eingebrachten autogenen Knochens über Makrophagen bzw. Blutmonozyten, mehrkernige Fremdkörperriesenzellen und Osteoklasten, deren Differenzierungen gegeneinander umstritten sind. Die Mediatoren führen durch eine angiokinetische Wirksamkeit zu einem Einsprossen perivaskulären Bindegewebes mit Ausbildung von Kapillarschlingen und laufen damit gleichzeitig mit dem osteokonduktiven und zellvermittelten Effekt ab. Erst durch die Vaskularisation ermöglichen sie die Möglichkeit des Zellaustausches, der für den Wiederaufbau des Knochens notwendig ist. Über eine chemotaktische Wirkung der Faktoren auf zirkulierende, pluripotente Zellen und deren extravasalen Übertritt in die Transplantatregion wird dort ein reagibler Zellpool angereichert. Unter dem Einfluß der Faktoren tritt eine Proliferation mit anschließender Differenzierung der Zellen ein, durch die die Knochenbildung und -formierung angeregt wird. Dieser stimulative Effekt wirkt nicht nur auf die Bildung antransportierter Zellen, sondern auch auf bereits im Transplantat vorhandene Präosteoblasten, Osteoblasten, Osteozyten und vermutlich auch auf Osteoklasten (Rueger 1992). Dem Einfluß osteostimulativ wirksamer Wachstums- und Reifungsfaktoren unterliegen also offensichtlich nicht nur ortsständige determinierte Zellen, sondern auch pluripotente, undifferenzierte zirkulierende Zellen.

4 Untersuchungen zum inter- und intraindividuellen Vergleich verschiedener Knochenersatzmaterialien - eine tierexperimentelle Studie

4.1 Problemstellung und Zielsetzung

Die Dynamik des Knochenstoffwechsels nach der Inkorporation von Implantaten aus strukturell und chemisch differenten Gruppen von Knochenersatzmaterialien sowie nach der Transplantation von autogenem Knochen soll in einem intra- und interindividuellen Vergleich an einem biologischen Versuchsmodell evaluiert werden.

Nuklearmedizinische und osteodensitometrische Untersuchungsmethoden erlauben die Verifizierung der zeitlichen Abläufe und Intensitäten der ossären Integrations- und Neubildungsprozesse. Histologische Untersuchungen dienen im Rahmen einer Endkontrolle zum Nachweis neugebildeten Knochens, zur Beurteilung der Osteointegration der Implantate und zur Einschätzung des biologischen Verhaltens des Lagergewebes.

Dabei können verschiedene Knochenersatzmaterialien miteinander und im Vergleich mit dem autogenem Knochentransplantat betrachtet werden. Die komplexen Nachweismethoden der Umbau- und Knochenstoffwechselprozesse sowie der repräsentative Vergleich gebräuchlicher Knochenersatzmaterialien sollen die qualitative Eignung bzw. die Ursachen möglicher Mißerfolge klären. Zugleich gilt es, die einzelnen Knochenersatzmaterialien hinsichtlich der Dynamik des Einheilungsverhaltens und des Knochenstoffwechsels sowie der Qualität des neu gebildeten Knochens voneinander zu unterscheiden. Es wird angestrebt, eine Relevanz für die klinische Anwendung transplantierten Knochens und des Zeitpunktes der funktionellen Nutzung neu gebildeten Knochens nach der Implantation von Knochenersatzmaterialien darzulegen.

Die grundlegenden Ziele der Studie bestanden in:

- der Prüfung der Indikationen und Kontraindikationen der Ersatzmaterialien für die Anwendung in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie,
- der Validierung des biologischen Verhaltens zwischen Implantat und Wirt in der klinischen Symptomatik,
- der Verifizierung des Knochenumbaus durch unabhängige diagnostische Methoden,
- der Ursachenforschung für klinische Mißerfolge,
- dem Vergleich des autogenen Knochens mit den implantierten Ersatzmaterialien.

Daneben waren bislang neuartige Fragestellungen zu beantworten und Probleme zu lösen wie:

- die Entwicklung verschiedener nuklearmedizinischer Untersuchungsmethoden und deren Validierung mittels Korrelation zu feingeweblichen Untersuchungen,
- die Prüfung der Eignung des Tierversuchsmodells,
- die Beurteilung der Dynamik des Knochenstoffwechsels nach der Implantation verschiedener Knochenersatzmaterialien über einen begrenzten Untersuchungszeitraum ,
- die Beurteilung der Qualität der Einheilung der Knochenersatzmaterialien:
 - im Verhältnis des Transplantates bzw. Implantates zum Lagergewebe,
 - nach der Art der Osteointegration der Implantate,
 - in der Beurteilung der Grenzregion Transplantat/Implantat-Lagergewebe,
 - in der Suche nach Migration von Implantatbestandteilen,
 - in der Untersuchung auf immunologische Begleitreaktionen,
 - in der Unterscheidung osteointegrativer und osteoinduktiver Reaktionen,
 - in der qualitativen Analyse auf Persistenz von Implantatmaterial,
 - in der Beurteilung der periimplantären Bindegewebsreaktion,
 - in der Analyse ausbleibender oder überschießender Knochenneubildungen,
 - im Vergleich der einzelnen Knochenersatzmaterialien hinsichtlich der intrainplantären Knochenneubildung,
 - im Vergleich zweier gleichartiger, jedoch unterschiedlich hergestellter osteoinduktiver Knochenersatzmaterialien in Bezug auf das biologische Verhalten der Knochenneubildung.

4.2 Validierung des Knochenstoffwechsels - Material und Methode

4.2.1 Nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren

Nuklearmedizinische Verfahren erlauben die Untersuchung der Dynamik der Osteogenese nach der Transplantation von Knochen oder der Implantation von Knochenersatzmaterialien durch digitale Wandlung von spezifischen Daten der Knochenstoffwechselaktivität.

4.2.1.1 Messung der Knochenstoffwechselaktivität (Knochenszintigraphie)

Die Aktivität des Knochenstoffwechsels lässt sich mit Hilfe szintigraphischer Methoden beurteilen. Es werden radioaktive Substanzen benutzt, die eine spezifische Affinität zum Knochengewebe aufweisen. In der Skelettszintigraphie finden mit Technetium markierte Phosphatkomplexe ihre Anwendung. Diese osteotropen Nuklide weisen eine starke Affinität zu vitalen Osteoblasten auf. Das Maß der Anreicherung in einer knöchernen Region ist daher Ausdruck für osteoblastäre Aktivität des Knochenstoffwechsels (Winkel K. zum 1990). Die Anreicherung der Technetium-Phosphat-Verbindung im Szintigramm korreliert mit der lokalen Perfusion, der Matrixmineralisation und mit der Intensität des regionären Stoffwechsels (osteoblastische Aktivität). Die physiologischen Parameter sind von entscheidender Bedeutung für die Knochenheilung im Bereich von Frakturen, Knochentransplantaten und -implantaten. Um die Dynamik der Knochenumbauprozesse im Gebiet der Implantation objektiv zu erfassen, werden in zeitlich definierter Folge nuklearmedizinische Skelettszintigraphien in planarer und SPECT-Technik (single-photon-emission-tomography) durchgeführt.

Der Vorteil der planaren, also zweidimensionalen Szintigraphie liegt in der scharfen Abgrenzung der Areale höherer von denen mit geringerer Aktivität. Das SPECT-Verfahren macht dagegen die Abbildung der Nuklidverteilung in verschiedenen Schnitten durch den Körper möglich. Während der Untersuchung rotieren Kollimatoren (Gamma-Kameras) in Winkelschnitten um das Untersuchungsobjekt. Nach jedem Winkelschnitt erfolgt die Aufnahme einer zweidimensionalen (planaren) Projektion des Objektes, und aus der Summe dieser Projektionen wird ein Satz von parallelen Schichten rekonstruiert (3D-Information). Der Einsatz der SPECT-Technik ermöglicht die dreidimensionale, überlagerungsfreie Darstellung einzelner Skelettareale. Der Nachteil dieses Verfahrens ist, daß die Tomogramme eine quasistationäre Verteilung der radioaktiven Substanzen voraussetzen, da zwischen erster und letzter Aufnahme oft mehr als 20 Minuten vergehen. Schnell ablaufende Stoffwechselvorgänge können mit der SPECT-Technik nicht erfaßt werden.

Bei der Skelettszintigraphie wird bei speziellen Indikationen die Mehrphasen-Perfusionsszintigraphie eingesetzt. Dabei wird unmittelbar nach der Injektion des Radionuklids in planarer Projektion die Perfusion des zu untersuchenden Gewebes erfaßt. Nach fünf Minuten wird eine Blutpool-(Weichteil)-Aufnahme gefertigt. Die Informationen liefern Hinweise auf eine erhöhte Perfusion und einen größeren Blutpool im Zusammenhang mit pathologischen Weichteilprozessen (Schicha 1991). Die Spätaufnahme erfolgt zwei Stunden nach der intravenösen Injektion. Während dieser Zeit kommt es zur Speicherung des Radionuklids im Skelett, zur Verminderung der Konzentration im Extrazellularraum und zur Ausscheidung.

Mit der Knochenszintigraphie ist es möglich, absolute metabolische Quoten zu messen, weil nur ein Teil des applizierten Methylenphosphonats im Knochen gespeichert und der Rest über die Nieren ausgeschieden wird. Dieser Anteil unterliegt starken individuellen Schwankungen.

Die räumliche Verteilung des Tracers wird anhand der Gamma-Strahlung durch Kollimatoren erfaßt und mittels analog-digitaler Wandlung bildlich dargestellt.

Die Auswertung der Messungen kann visuell anhand der bildlichen Darstellungen erfolgen oder es können semiquantitativ innerhalb definierter ROIs (*region of interest*) Zeitaktivitätskurven mit denen korrespondierender gesunder Skelettabschnitte verglichen werden (Schicha 1991).

4.2.1.2 Knochendichtemessung (Osteodensitometrie)

Bei der Knochendichtemessung handelt es sich um eine indirekte Bestimmung der Knochendichte über den Knochenmineralgehalt. Die Schwächung von Röntgenstrahlung wird beim Durchtritt durch den Knochen bestimmt. Die Knochendichte wird üblicherweise in Gramm Hydroxylapatit pro cm^3 angegeben (gHA/cm^3). Durch den Abgleich mit geeichten Phantomen, d.h. Vergleichsobjekten mit bekannter Mineraldichte, erfolgt die Auswertung der Knochendichte bzw. des Knochenmineralgehaltes. Die Quantifizierung geschieht ebenfalls mittels ROI-Technik. Der Vergleich zwischen der präoperativen und den postoperativen sowie der postoperativen Knochendichtemessungen untereinander ermöglicht die Bewertung des Verlaufs der Knochenumbauprozesse in den verschiedenen Implantatarealen.

4.2.2 Knochenersatzmaterialien

In die tierexperimentelle Untersuchung wurden fünf verschiedene Knochenersatzmaterialien einbezogen, die in der klinischen Anwendung typische und neuartige Vertreter der häufigsten Implantatgruppen darstellten. Im einzelnen wurden implantiert:

- eine Hydroxylapatitkeramik (Endobon[®]),
- eine β -Tricalciumphosphat- Keramik(Cerasorb[®]),
- ein Calciumcarbonat (Biocoral[®]) und
- zwei demineralisierte Knochenmatrixextrakte (DBM= Demineralized Bone Matrix) in differenter Extraktions- und Sterilisationsform.

Die physiko-chemischen Parameter der verschiedenen Implantate werden in der tabellarischen Darstellung verglichen (Tab.1 a,b).

Tab. 1a: Vergleichende Charakterisierung osteoinduktiver Knochenersatzmaterialien (Walz 1994, Eippermann 1996, Soost et al. 1998)

Handelsname	DBM konventionell	DBM neu
Material	Demineralisierte humane Knochenmatrix	Demineralisierte humane Knochenmatrix
Hersteller	Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Charité	Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Charité
Zusammensetzung	Knochenkollagen, osteogene Proteine, residuelle Mineralanteile	Knochenkollagen, osteogene Proteine, residuelle Mineralanteile
Herkunft	Homolog	Homolog
Applikationsform	Pulver	Pulver
Partikelgröße	315 μm	315 μm
Extraktion/Sterilisation	Entfettung, Demineralisation, Differentialsiebung, Sterilisation	Entfettung, Demineralisation, Hydrierung(Kollagenkettenlösung), Differentialsiebung, Sterilisation
Resorption	Knocheninduktionessay 21.Tag post implantationem	Knocheninduktionessay 21.Tag post implantationem

Tab. 1b: Vergleichende Charakteristik keramischer Knochenersatzmaterialien

Handelsname	Cerasorb®	Endobon®	Biocoral®
Material	β-Tricalciumphosphat - Keramik	Hydroxylapatitkeramik	Calciumcarbonat (Aragonit)
Hersteller	curasan®-Pharma GmbH, Kleinostheim, Deutschland	E. Merck Pharma Biomaterialien Darmstadt Deutschland	Inotek B.P. 26 Saint Gonnery Frankreich
Zusammensetzung	β-Tricalciumphosphat	Hydroxylapatit	Calciumcarbonat
Chemische Formel	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	CaCO_3
Herkunft	synthetisch (alloplastisch)	bovine Spongiosa (xenogen)	Koralle Macroporaria (alloplastisch)
Applikationsform	Granulat	Block	Block
Partikelgröße	1000-2000µm	verschieden	Verschieden
Porensystem	Interkonnektierend	interkonnektierend	Interkonnektierend
Porosität	bis 75 %	30-80 %	50 %
Porengröße	o.A.	100-1500µm	250-750µm
Porenart	Makro- u. Mikroporen	Makro- und Mikroporen	Makroporen
Druckfestigkeit	o.A.	50% Porosität= 14 Mpa 70% Porosität= 6,0 Mpa 80% Porosität= 2,5 Mpa	5% Porosität= 395 Mpa 20% Porosität= 110 Mpa 50% Porosität= 26 Mpa
Resorption	Sehr langsam, Ersatzresorption	knöchernes Durchwachsen	langsame Ersatzresorption

4.2.2.1 Hydroxylapatitkeramik

Es wird zwischen rein synthetisch hergestellten Hydroxylapatitkeramiken und solchen unterschieden, die aus biologischen Ausgangsmaterialien durch eine spezielle hydrothermische Behandlung gewonnen werden. Hydroxylapatitkeramiken (HA) differenzieren sich untereinander durch die Dichte und Porosität und liegen als mechanisch belastbarer Formkörper oder als Granulat vor. Natürliche HA-Keramiken haben ihren Ursprung in Tierknochen oder dem Skelett von Korallen und entstehen durch Pyrolyse und hydrothermische Umwandlungsprozesse mit Sinterung. Sie weisen ein interkonnektierendes Porensystem auf, das dem des Knochens strukturell ähnlich ist. Synthetisch hergestellte HA-Keramiken weisen oftmals blind endende Poren auf, die nur eine randständige Durchbauung von Knochen zulassen (Dingeldein et al. 1994). In der Literatur existieren kontroverse Informationen zur Resorbierbarkeit und damit zur Art des knöchernen Integrationsprozesses. Die Ursachen liegen im Reinheitsgrad, der Applikationsform, der Herkunft des Ausgangsmaterials und im Ort der Implantation (Osborn 1985).

Das Hydroxylapatit-Implantat Endobon® (E. Merck-Biomaterialien, Darmstadt) ist eine Keramik boviner Herkunft mit einem HA-Gehalt von 0,4 bis 1,3 g Hydroxylapatit pro cm³ und einer chemischen Formel $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, d.h. Pentacalciumhydroxidtriphosphat.

Kristallines Hydroxylapatit ist mit einem Anteil von 95% der Hauptbestandteil dieser Keramik wie auch der anorganischen Phase des natürlichen Knochens (Wippermann 1996).

Aufgrund der Hochtemperaturphase von mehr als 1000 °C über mehrere Stunden entstehen während des Herstellungsprozesses in der Keramik jedoch größere Hydroxylapatitkristalle als im natürlichen Knochen vorhanden sind. Die hohen Temperaturen führen zu einem Sintern der Kleinkristalle und damit zu einem Wachstum. Die Grundstruktur des bovinen Knochens wird durch den Sinterungsprozeß jedoch nicht verändert. Diese HA-Keramik weist Mikro- und Makroporen auf, wobei die Gesamtporosität 30 - 80 Vol.% beträgt bei einem Porenkaliber von 100 bis 1500 µm. Der Mittelwert liegt bei 450 µm.

Die Hochtemperaturbehandlung führt zu einer kompletten Deproteinierung und zur Entfernung aller genuinen Erreger (Osborn 1985).

Die Indikation von Endobon® wird mit der temporären und permanenten Füllung, Überbrückung und Rekonstruktion nichtinfizierter traumatischer oder iatrogenen Knochendefekte in der klinischen Anwendung angegeben.

Für die tierexperimentelle Studie kam die Hydroxylapatitkeramik als ein dem Implantatbett maschinell und manuell angepaßter Formkörper zur Anwendung.

4.2.2.2 β -Tricalciumphosphatkeramik

Das vollsynthetisch hergestellte Cerasorb® (Curasan Pharma GmbH, Kleinostheim) ist ein phasenreines (>99%) β -Tricalciumphosphat (β -TCP) der chemischen Formel $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Es wird in Granulatform mit interkonnektierendem Mikro- und Makroporensystem zur Verfügung gestellt. Die Porengröße beträgt 50 - 2000 µm. Durch die gleichbleibende Zusammensetzung mit einem Kalzium-Phosphat-Verhältnis von 3 : 1 wird eine hohe Biokompatibilität gewährleistet. Cerasorb® wird im Endverhältnis bei 180 °C für 30 min. trocken erhitzt und ist damit steril. Eine Hochtemperaturphase und die Exposition gegenüber Wasser wird ausgeschlossen. Damit kann eine Hydrothermie mit folgender Hydroxylapatitbildung verhindert werden (Produktinformation Curasan 1996). Die Osteointegration der β -TCP-Keramik als Maß der Biokompatibilität und Integration in den körpereigenen Knochen wird mit einer interkonnektierenden Porenstruktur und der vollständigen Resorbierbarkeit begründet. Der Abbau beruht überwiegend auf einer chemischen Löslichkeit und führt am Applikationsort in vivo und in vitro nicht zu zellschädigenden und unphysiologischen pH-Wert-Veränderungen (Heide et al. 1979 u. 1996). Neben der physiko-chemischen Löslichkeit wird β -TCP durch Riesenzellen, Osteoklasten und Makrophagen abgebaut (Peelen et al. 1977, Ferraro 1979, Uchida et al. 1985). Damit werden bestehende Lücken in den konnektierenden Porenverbindungen erweitert und geschlossene interporöse Septen durchbrochen. Je nach Größe der Porositäten ist das Resultat im Vergleich mit anderen porösen Keramiken ein schnellerer knöcherner Durchbau. Aufgrund der positiven tartratresistenten sauren Phosphatasereaktion (TRAP) lassen sich die resorbierenden Riesenzellen als Osteoklasten identifizieren (Eggli et al. 1988).

Der Herstellungsprozeß des Cerasorb® schließt das Auftreten unerwünschter Nebenphasen aus, wie sie aus den unreinen Kalziumphosphatkeramiken vor 15 Jahren bekannt waren (Köhler et al. 1984, Heide 1996).

Nach wissenschaftlichen Studien entspricht die Festigkeit des neu gebildeten Knochens innerhalb des Implantates bereits nach 3 Monaten der des humanen Knochens außerhalb des Implantates. Der neue Knochen außerhalb des Implantates erreicht nach drei Monaten 80 % und nach sechs Monaten 95 % der Festigkeit des umgebenden Lagerknochens. Das Verhältnis des nachweisbaren Ca-P- Gehaltes des neugebildeten Knochens entspricht sowohl intra- als auch periimplantär bereits nach drei Monaten nahezu dem des umgebenden Lagerknochens.

Die Indikationen für die Implantation von Cerasorb® beim Menschen werden für die Parodontalchirurgie, die dentoalveoläre und die präprothetische Chirurgie angegeben (Horch u. Steegmann 1985; Ghazal et al. 1992).

4.2.2.3 Calciumcarbonat

Biocoral® (Inotek, B.P. Saint-Gonnery, Frankreich) ist ein Biomaterial, das aus den Kalkskeletten von Korallenpolyphen aus der Südsee gewonnen wird. Es besteht zu 97 % aus Calciumcarbonat in der Kristallstruktur des Aragonits und aus Spurenelementen. Die chemische Analyse des korallinen Materials ergab mineralische und in Spuren organische Anteile (Tab.2).

Tab. 2: Chemische Zusammensetzung von Biocoral®

Mineralische Anteile	organische Anteile
Calciumcarbonat: >97 %	Proteine: keine
Spurenelemente: <0,5 –1 %	Aminosäuren: 0,07 % ± 0,02 %
Magnesium: 0,05 - 0,2 %	
Natrium: < 1 %	
Kalium: < 0,03 %	
Phosphor (Phosphat): < 0,05 %	

Die morphologischen und mineralischen Zusammensetzungen sind denen des frischen Knochens vergleichbar (Meunier 1987). Die Kristallmorphologie zeigt Unterschiede, die in Tabelle 3 dargestellt sind.

Tab. 3: Vergleich der mineralischen Bestandteile von Biocoral® und frischem humanen Knochen

Chemische Elemente	Biocoral®	Frischer humaner Knochen
Ca	> 38 %	37 %
P	< 0,05 %	16 %
Na	< 1 %	0,8 %
K	< 0,03 %	0,07 %
Mg	0,05 -0,2 %	0,5 %
Sr	0,5 -0,9 %	0,022 %
F	0,05 -0,1 %	0,04 %
Cu	< 0,001 %	0,0004 %
Zn	< 0,002 %	0,005 %
Fe	< 0,003 %	0,003 %
Pb	< 0,003 %	0,005 %
Mn	< 0,0003 %	0,0004 %
Ni	< 0,0005 %	0,0003 %
Cr	< 0,0001 %	0,0003 %

Spezifisch für das koralline Calciumcarbonat ist, daß es in Form des Aragonit vorliegt, während Kalzium im Knochen vor allem als Phosphatsalz (35% kristallin, 26 % amorph) vorkommt. Nur 5 % des Knochenkalziums bilden Karbonat. Außerdem besteht Knochen zu einem Drittel aus organischen Anteilen, das koralline Knochenersatzmittel dagegen nur zu einem geringen Anteil. Das Fehlen spezifischer Proteine minimiert das Risiko immunologischer Reaktionen (Produktinformation Inotef 1993). Biomechanische Untersuchungen haben gezeigt, daß der mechanische Widerstand mit dem des Knochens vergleichbar ist (Meunier 1987)(Abb. 2).

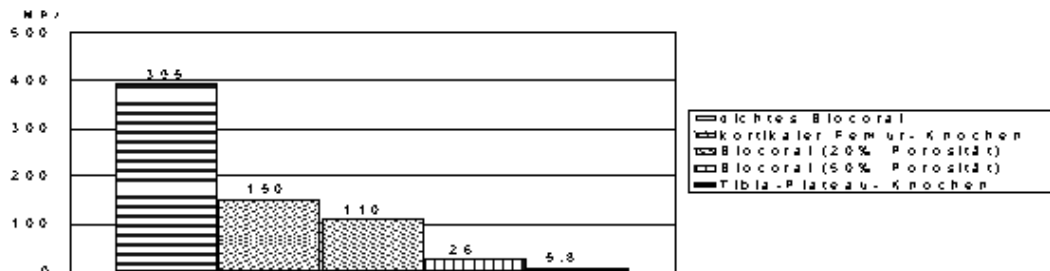


Abb. 2: Vergleich der biomechanischen Eigenschaften von Biocoral® mit frischem gesunden Knochen

Die biomechanischen Eigenschaften des Materials (dargestellt anhand des Bruch-Druck-Belastungsverhaltens) zeigen günstige Voraussetzungen, den mechanischen Belastungen des funktionell beanspruchten Knochens gerecht zu werden. Das Elastizitätsmodul des Biocoral® (20% Porosität) entspricht nahezu dem des kortikalen Knochens. Nicht nur im Vergleich mit Knochen, sondern auch mit anderen Knochenersatzmaterialien ist die Druckbelastbarkeit sehr hoch (Abb.3). Der Elastizitätsmodul (Young-Modul = Faktor aus Deformität pro Belastungskraft) entspricht dem von Hydroxylapatitkeramik und liegt nur gering unter dem des Titans (Meunier 1987, Castaldi et al. 1983).

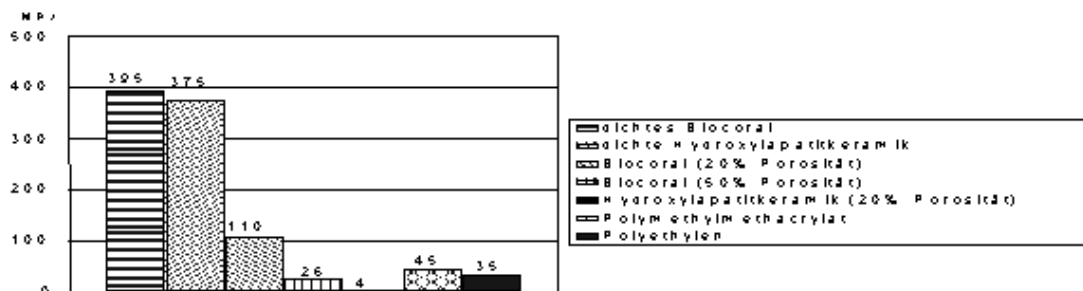


Abb. 3: Vergleich der biomechanischen Eigenschaften mit anderen Knochenersatzmaterialien

Der Nachweis der reizfreien Einheilung von Biocoral® und seine Resorption bei simultaner Knochenneubildung wurden tierexperimentell und in der humanen Anwendung von mehreren Autoren erbracht (Patel et al. 1989; Soost 1996a).

Diesem Knochenersatzmaterial wurden eine außergewöhnlich hohe Biokompatibilität, kostengünstige Herstellung, unbegrenzte Haltbarkeit und hohe osteokinetische Potenzen als quantitatives Maß für die Aktivität des Knochenumbaus bescheinigt (Altan et al. 1991).

Biocoral® soll Knochenimplantate unter verschiedenen Indikationen ersetzen können. Der Einsatz erfolgt in der Neurochirurgie, der orthopädischen, der kraniofazialen, der dentoalveolären und parodontalen Chirurgie. Bei der Anwendung des Knochenersatzmittels beim Menschen konnten die

ausgeprägten osteokonduktiven Eigenschaften nachgewiesen werden. Osteoinduktive Prozesse ließen sich nicht verifizieren (Soost 1996).

Nach der Implantation erfolgt eine osteoklastische Resorption des korallinen Materials bei simultanem osteoblastärem Knochenaufbau über mesenchymale Differenzierungsprozesse nach vaskulärer Einsprossung.

Das Implantationsmaterial zeigt ein bioinertes Verhalten. Besonders geeignet ist das Calciumcarbonat als Knochenersatzmaterial für die endostale und periostale Implantation in ein ersatzstarkes Wirtslager. Problemlose Heilungsverläufe zeigten sich hauptsächlich nach Implantation in den Unterkiefer, in das Jochbein und in die Frontalkalotte (Soost 1996). Seit 1989 wird Biocoral® als proteinfreies und sterilisiertes natürliches Korallenskelett in Form von Granulat, Perlen oder Formkörper zur klinischen Anwendung am Menschen zugelassen. In der vorliegenden Studie wurde es als ein dem Implantatbett instrumentell angepaßter Formkörper definierter Größe mit subperiostaler Einlagerung in den Knochendefekt angewendet.

4.2.2.4 *Demineralisierte Knochenmatrix (DBM)*

Knochenmatrixextrakte sind Proteinpools, deren osteoinduktiv wirkende Eiweißstrukturen partiell isoliert werden konnten. Demineralisierte Knochenmatrices (DBM) werden vom Deutschen Institut für Zell- und Gewebeersatz Leipzig (DIZG) zur Anwendung als Knochenersatzmaterial angeboten. Die verwendeten DBM entstammen einem Ausgangsmaterial, das aus Femurdiaphysen der Spezies Chinchilla-Bastard Kaninchen gewonnen und analog dem Aufbereitungsprozeß der humanen DBM hergestellt wurden. Das Herstellungsverfahren ist in Tabelle 4 schematisch dargestellt.

Nach der mechanischen Entfernung von Weichgeweben und der Grobzerkleinerung des Knochens wird durch mehrfaches mechanisches Spülen der verbliebene Knochenmarkanteil entfernt. Die Vorentfettung erfolgt in einem Gemisch aus je einem Volumenteil Chloroform und Ethanol bzw. Methanol unter Schütteln bei Raumtemperatur und Wechsel des Extraktionsmediums nach 15 und 60 Minuten. Dem schließt sich eine Lufttrocknung bei Raumtemperatur an. Nach einer Feinmahlung und einem weiteren Entfettungs- und Trocknungsschritt erfolgt die Selektion auf die gewünschte Partikelgröße von 315 µm mit Hilfe von Differentialsieben. Das Material wird in einem Verhältnis von einem Volumenteil Knochengranulat zu 50 Volumenteilen Salzsäure (0,6 mol/l) bei Raumtemperatur und unter Schütteln demineralisiert. Der Demineralisierungsprozeß wird durch mehrmaliges Schütteln in Soerensen-Puffer abgebrochen. Anschließend wird die so behandelte Knochenmatrix in einem geschlossenen System bei Unterdruck (20 kPa) unter ständigem Schütteln bei Raumtemperatur vier Stunden sterilisiert. Das Sterilisationsmedium besteht dabei aus zwei Volumenteilen 5%iger Peressigsäure, einem Volumenteil Ethanol und einem Volumenteil Aqua ad inj.. Die Sterilisation erfolgt mit einem Volumenteil DBM und vier Volumenteilen Medium. Im Anschluß an die Peressigsäuresterilisation wird die demineralisierte Knochenmatrix dreimal mit Soerensen-Puffer und isotonischer Natriumchloridlösung (1,54 mmol/l) gewaschen. Nach der Portionierung und Gefriertrocknung (Restfeuchte <12%) ist die DBM bei Raumtemperatur mehrere Jahre lagerfähig (Versen von et al. 1989).

Neben der konventionellen Herstellungsart der DBM (im folgenden DBM-alt), die einer Empfehlung von Urist folgt (Urist et al. 1973), wurde zusätzlich eine DBM in modifizierter Extraktionsform untersucht (DBM-neu). Zu den in Abbildung 4 beschriebenen Extraktionsschritten wurde eine 24stündige Behandlung in sterilem Wasser bei einer Temperatur von 55°C vorgenommen. Dies führt zur Freilegung schwer löslicher DBM-Proteine durch Sprengung von Kollagenketten und dadurch zur Erhöhung des Anteils an osteoinduktiven Proteinkomplexen. Darüber hinaus wird diese DBM einer verminderten Anzahl von Fremdstoffen ausgesetzt, indem die Exposition gegenüber Lithiumchlorid, Kalziumchlorid und dem Chelatbildner Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA) minimiert wird, ohne den Prozeß der Demineralisation oder Sterilisation zu vernachlässigen (im folgenden DBM-neu; Schnettler et al. 1998).

Im Rahmen der tierexperimentellen Studie wurden DBM-alt und DBM-neu von Chinchilla-Bastard Kaninchen verwendet und bei derselben Versuchsspezies angewendet. Die Herstellungsverfahren sind mit den dargestellten Methoden der Herstellung humaner DBM identisch (Tab.4).

Tab. 4: Methodik zur Herstellung demineralisierter Knochenmatrix

Präparationsschritt	Materialien/Methode
Entnahme	
↓	
Kühltransport	
↓	Zwischenlagerung < 18° C
Weichteilentfernung, Vorpräparation	
↓	
Vorentfettung	
↓	Methanol/Ethanol+Chloroform 1 : 1, 2 Stunden
Lufttrocknung	
↓	
Feinmahlen	
↓	
Entfettung	
↓	Methanol/Ethanol+Chloroform 1 : 1, 2 Stunden
Lufttrocknung	
↓	
Sieben	
↓	Differentialsiebe (315 µm), Zwischenlagerung, 0,6 mol/l Hcl (1 g DBM : 50 ml Hcl)
Demineralisation	
↓	
3 x Waschen	Soerensen-Puffer
↓	Peressigsäure 5%, 4 Stunden
Sterilisation	
↓	
3 x Waschen	Soerensen-Puffer
↓	
3 x Waschen	mit NaOH-Lösung (1,54 mmol/l), Antibiotikazusatz in letzter Waschlösung

4.2.2.5 Autogener Knochen

Bei der Mehrzahl der Rekonstruktionen knöcherner Substanzverluste wird autogener Knochen als das ideale Knochenersatzmaterial angesehen. Aus diesem Grunde wurde in dieser Studie das autogene Knochentransplantat als Vergleichssubstanz und Referenzregion gegenüber den anderen verwendeten Knochenersatzmaterialien bei der Beurteilung des ossären Integrationsprozesses angewendet. Durch zelluläre und humorale Mechanismen im Umbau des autogenen Knochentransplantates werden die Effekte der Osteokonduktion, der Osteostimulation und der Osteoinduktion vermittelt (Rueger 1992). Obgleich autogener Knochen zum Zeitpunkt der Transplantation zelluläre Anteile enthält, kann nicht angenommen werden, daß diese die drei genannten Effekte des knöchernen Integrationsprozesses allein erbringen können (Dambe et al.

1978 u. 1981). Durch die parallel zur Revaskularisation ablaufenden Resorptionsprozesse, die zur Aufschlüsselung und Abräumung des Transplantates führen, kommt es, wie einleitend beschrieben, zur Freisetzung lokal auto- und parakrin wirkender Faktoren (siehe auch Kap.3.1). Sie bewirken durch die Bereitstellung, Differenzierung und Migration knochenbildender Zellen die Bildung neuen, trabekulär ausgerichteten Knochens, der von den Defekträndern ausgehend die Grenzen zwischen dem vitalen autochthonen Lagergewebe und dem avitalen autogenen Transplantat. Bei Revaskularisierung nach Aufschlüsselung des Transplantates durch einsprossendes Gewebe und Differenzierung aus dem angrenzenden Weich- und Knochengewebe kann sich, multifokal im Transplantat zentripetal abnehmend, ebenfalls trabekulärer Knochen bilden. Der neu gebildete Knochen lagert sich im gesamten Transplantat auf den nicht resorbierten, nicht vaskularisierten Knochenbälkchen ab. Durch die später einsetzende Remodellierung werden die im Rahmen des schleichenden Ersatzes entstandenen Trabekel mit dem darunter gelagerten avitalen Knochengewebe abgebaut.

Dieses *remodeling* führt zur Bildung regulär aufgebauten osteonalen Knochens, der durch funktionelle Beanspruchung trabekulär ausgerichtet wird (Rueger 1992, Schumacher 1999).

4.2.3 Tierexperimentelle Methode

4.2.3.1 Versuchstiere und Haltung

Es wurden 21 erwachsene, weibliche Kaninchen der Rasse Chinchilla-Bastard (Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld) mit einem Körpergewicht von 3,7 bis 6,0 kg mit einem Gewichtsmedian von 5,0 kg verwendet. Die Haltung erfolgte in zentral be- und entlüfteten vollklimatisierten Räumen in Einzel- und Bodenhaltung in der Tierexperimentellen Einrichtung des Universitätsklinikums Charité Berlin, Campus Virchow-Klinikum. Zur Fütterung wurde „Kaninchenalleinfutter“ sowie Leitungswasser ad libitum verwendet. Zugefüttert wurden Rauhfutter, Obst und Gemüse. Die Tiere waren unter Simulation der Tag-Nacht-Rhythmik von 6.00 bis 18.00 Uhr bei künstlicher Beleuchtung, von 18.00 – 6.00 Uhr bei Dunkelheit untergebracht.

4.2.3.2 Allgemeine Operationsvoraussetzungen und Implantationsregionen

Im Zeitraum von 2 Monaten (05-07/97) wurden 21 Kaninchen operiert. Fünf Implantationsregionen des Neuro- und Viscerocraniums wurde jeweils ein Knochenersatzmaterial zugeordnet. An einer sechsten Region des Unterkiefers (Referenzort) wurde ein autogenes Transplantat eingebracht (Tab.5 und Abb.4).

Tab. 5: Verwendete Knochenersatzmaterialien und Empfängerregionen

Nr.	Implantatmaterial, Transplantatmaterial	Implantations-/ Transplantationsregion
1.	Autogener Knochen der Gegenseite	Angulus mandibulae dexter
2.	β-Tricalciumphosphat-Granulat (Cerasorb®)	Angulus mandibulae sinister
3.	Hydroxylapatitkeramik-Block (Endobon®)	Pars incisiva corporis mandibulae median
4.	Calciumcarbonat-Block (Biocoral®)	Tuberantia frontoparietalis
5.	DBM-neu	Os parietale median
6.	DBM-alt	Os nasale median (40 mm dorsal der Nase)

erfolgten in Narkose. Die Tiere wurden durch eine i.m.-Injektion mit Ursotamin® (Ketaminhydrochlorid 0,35 ml/kg Körpergewicht) in Kombination mit Rompun® (Xylazinhydrochlorid 0,15 ml/kg KG) anaesthetisiert. Durch eine Verweilkanüle in der rechten Ohrvene wurde durch Bolusgabe nach Wirkung die Narkose aufrechterhalten. Die Operationen erfolgten unter streng aseptischen Kautelen und bei allen Tieren durch den selben Operateur.

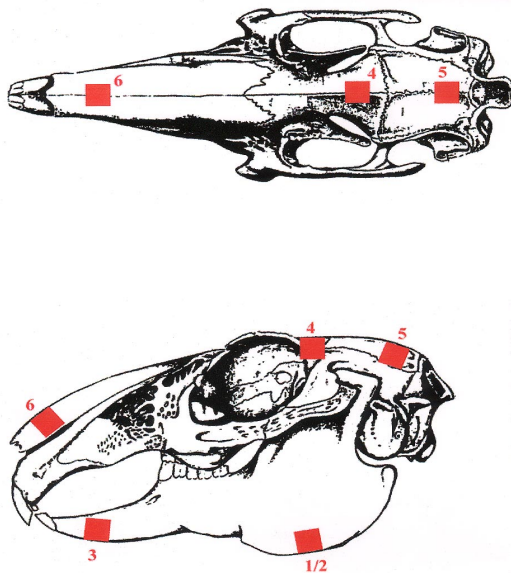


Abb. 4: Lokalisation der Implantationsregionen (Bezeichnungen entsprechend Tab. 4)

4.2.3.3 Implantation der Knochenersatzmaterialien

4.2.3.3.1 Implantation β -Tricalciumphosphats und Transplantation autogenen Knochens

Der operative Eingriff erfolgte in Allgemeinnarkose unter Spontanatmung in Rückenlage des Tieres. Nach Hautinzision, Muskel-Periost-Präparation unter Erhalt nutritiver Gefäße wurde beidseits der Unterkieferwinkel knöchern dargestellt. Unter Kühlung mit physiologischer Kochsalzlösung wurde niedertourig mittels oszillierender Mikrosäge eine definierte Osteotomie eines bikortiko-spongiösen Knochenspans in einer Ausdehnung von 10 x 10 mm, beginnend am linken Kieferwinkel, vorgenommen. Der Defekt links wurde durch komprimierte Einlagerung von β -Tricalciumphosphat-Granulat aufgefüllt und die periostale und muskuläre Bedeckung reponiert und mehrschichtig mit resorbierbarem Nahtmaterial verschlossen. Der rechtsseitige Defekt wurde durch das gleich groß dimensionierte (10 x 10 mm) autogene Knochentransplantat von der linken Seite rekonstruiert. Die Einlagerung und der Wundverschluß erfolgten analog.

4.2.3.3.2 Implantation des Hydroxylapatitkeramik-Blockes

Durch eine mediane submentale Hautinzision mit anschließender Darstellung der suprahypoidalen und Mundbodenmuskulatur wurde der Unterkieferknochen dargestellt. Daran schloß sich nach Periostschlitzung und Präparation eine analog zur Größe der anderen Defekte ausgeführte Ostektomie (10 x 10 mm) an. Nach Blutstillung wurde ein 10 x 10 mm großer Hydroxylapatitkeramik-Block (Endobon®, Merck Darmstadt) implantiert und durch Klemmpassung fixiert. Einer Kontrolle auf harmonische Implantat-Lager-Konturen schloß sich der schichtweise Wundverschluß mit resorbierbarem Nahtmaterial an.

4.2.3.3.3 Implantation des Calciumcarbonat-Blockes

Nach makroskopischer Implantatlagebestimmung am ungeöffneten Situs wurde nach Hautinzision in der Region des dorsalen Randes der Orbita die Calvaria dargestellt. Die Tubercula am Übergang zwischen Os parietale und Os frontale wurde mit der bereits beschriebenen oszillierenden Säge unter Schutz der Dura mater in einer Größe von 10 x 10 mm osteotomiert und mit einem Raspatorium aus dem Lager luxiert, ohne eine Verletzung der Dura mater und eine Blutung des venösen Sinus zu provozieren. Nach Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung zur Reinigung der Wunde von Knochensägespänen wurde der Calciumcarbonat-Block (Biocoral®, Inotek, St.Gonnery, Frankreich) dem Implantatlager mit Hilfe von Schleifkörpern angepaßt und wandständig durch Klemmpassung inkorporiert. Nachdem der Implantatkörper mit Eigenblut durchtränkt war, wurden auch hier zuerst das Periost über dem Implantat und daraufhin die Wunde mit resorbierbarem Nahtmaterial schichtweise verschlossen (Abb.5).

4.2.3.3.4 Implantation der DBM-alt

Nach dem Austasten des Os interparietale und dem oben beschriebenen Freilegen der Calvaria wurde ein 10 x 10 mm großes Areal mit der oszillierenden Säge von dem umgebenden Knochen getrennt und unter Schonung von Dura mater und des Sinus sagittalis superior mit einem Raspatorium aus dem Lager luxiert. Nach der Spülung zur Reinigung des Defekts wurde das Knochenersatzmittel DBM-alt in das Lager eingebracht und mit einem kleinen Spatel mäßig komprimiert. Es wurde streng darauf geachtet, daß sich keine Partikel der Knochenmatrix außerhalb des iatrogen geschaffenen Defekts befanden. Nachdem das Implantat mit Blut durchtränkt war, wurde mit dem o.g. Nahtmaterial das Periost über dem Defekt verschlossen und die Wunde durch eine Naht des Musculus scutuloauricularis superficialis medialis, eine Naht der Subcutis und der äußeren Haut versorgt.

4.2.3.3.5 Implantation der DBM-neu

Nachdem wie bei den vorangegangenen Eingriffen der Knochen von Haut und Periost befreit war, wurde im Os nasale zirka 40 mm dorsal des Margo anterior median ein 10 x 10 mm großes Knochenfragment wie oben beschrieben präpariert und der Defekt mit DBM-neu aufgefüllt und leicht komprimiert. Es wurde auf strenge Unversehrtheit der intranasalen Schleimhaut geachtet. Die folgenden Schritte sind mit denen anderer Implantat-Lokalisationen identisch.

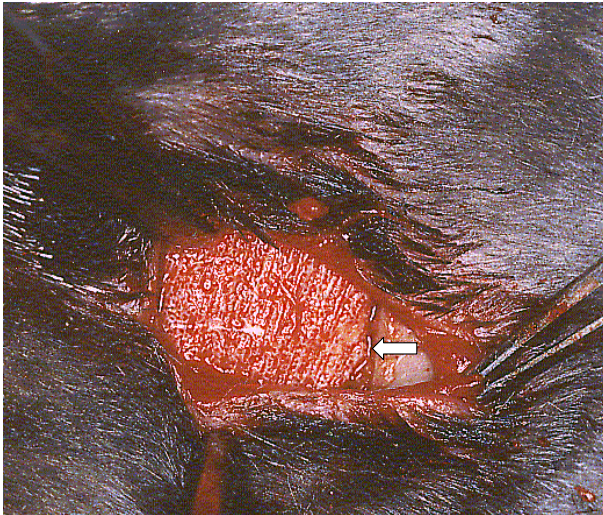


Abb. 5: 10x10 mm großes Calciumcarbonatkeramik-Implantat in der Kalotte nach Inkorporation durch Klemmpassung bei Chinchilla-Bastard-Kaninchen (Pfeil: Implantat-Lagerknochen-Übergang)

4.2.3.4 Postoperative Nachsorge und Sektion

Postoperativ wurden die Tiere bis zum 14. Tag permanent in Einzelkäfigen gehalten und täglich auf klinische Symptome untersucht. Ab dem 14. Tag post operationem wurden die Tiere zum Training des muskuloskelettalen Apparates, zur Streßreduktion und zur artgerechten Haltung alle fünf Tage in Gruppen zu je fünf Kaninchen in Bodenhaltung genommen. Die Tiere befanden sich über den gesamten Zeitraum der Studie unter regelmäßiger veterinärmedizinischer Kontrolle. Zur Explantation nach Ablauf des Beobachtungszeitraumes von neun Monaten wurden die Tiere in der oben beschriebenen Weise narkotisiert und durch intrakardiale Injektion von 10 ml einer 14,9 %igen Kaliumchlorid-Lösung (B. Braun, Melsungen AG) getötet.

Unmittelbar danach wurde die Haut geöffnet und beidseitig weit nach lateral von der Schädelmuskulatur präpariert. Danach erfolgte die großzügige Inzision der das Implantatlager umgebenden Weichteile mit einem Skalpell. Mittels oszillierender Mikrosäge wurde der umgebende Knochen in einem Abstand von 3-5 mm zur Implantatregion durchtrennt. Die interessierende Region konnte daraufhin en bloc mit periimplantärem Weichgewebslager entnommen und in 4%iger Formaldehydlösung, die zur Vermeidung von Entkalkungen des Knochens auf den pH-Wert 7,4 titriert war, fixiert werden. Der Volumenanteil der Lösung betrug mindestens das Achtfache des Probenvolumens (Abb.6).

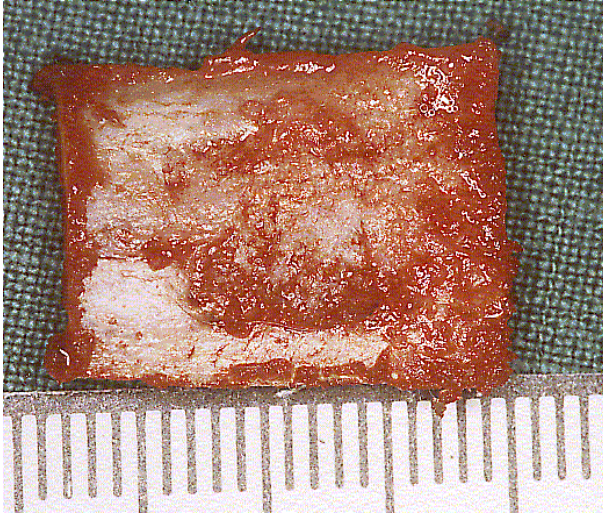


Abb. 6: Präparat aus der Kalotte bei Chinchilla-Bastard-Kaninchen 9 Monate nach Einheilung eines Calciumcarbonat-Keramik-Implantates mit Lagerknochen, knöchernem Substitut und periimplantären Weichgeweben (Pfeil: makroskopische Grenzregion Lagerknochen-Implantat)

4.2.3.5 Histologische Untersuchungen

4.2.3.5.1 Herstellung unentkalkter Sägeschnitte für die Lichtmikroskopie

Als Einbettungsverfahren kommen bei dem speziellen Untersuchungsmaterial nur Methoden in Betracht, mit denen sowohl das in der Probe enthaltene Weichgewebe, als auch die Hartsubstanzen mit einem Mikrotom bearbeitet werden können. Es ist dies durch Entkalkung mit nachfolgender konventioneller Paraffineinbettung möglich. Eine effektivere Methode stellt die verwandte Metacrylateinbettung dar. Hierbei kann auf eine Entkalkung verzichtet werden, und es sind geringere Schnittdicken als bei der konventionellen Paraffineinbettung möglich. Voraussetzung ist die Verwendung eines speziellen Hartschliffmikrotoms (Donath 1988) bzw. einer diamantierten Dünnschliffmaschine. Die fixierten Proben wurden folgenden Bearbeitungsschritten unterzogen: Immersionsfixation in Formaldehyd nach Lillie (pH 7,4) bei + 4 °C, Spülung in Leitungswasser, Dehydratation über eine aufsteigende Ethanolreihe (70 %, 80 %, 90 %, 96 %, 100 %), Entfettung in einem Gemisch aus Äther-Chloroform (1:1), Einbettung in Methylmetacrylat bei 4 °C. Nach der Polymerisation des Methylmetacrylats (38°C) wurden 50% der Präparate auf dem Sägemikrotom (Leitz 1600) jeweils 12 Serienschliffe mit einer Schichtdicke von 3 - 20 µm hergestellt und mit Technovit 9100 auf dem Präparateträger fixiert. Die anderen 50 % wurden nach der Dünnschnittmethode hergestellt. Zur Herstellung von Schnitten wurde ein Hartschnittmikrotom HM 355 (Microm, BRD) verwendet. Die Schnitte und Schliffe wurden der Oberflächenfärbung nach Giemsa, Goldner sowie unter Polarisationsbedingungen unterzogen (Gross u. Strunz 1977).

4.2.3.5.2 Enzymhistologie

Enzymhistologisch wurden an den Schliffen simultan die Aktivitäten der sauren und der alkalischen Phosphatasen dargestellt. Methylmetacrylat wurde über Xylol und Methylglycolacetat vollständig herausgelöst und das Gewebe über eine absteigende Alkoholreihe (100 %, 96 %, 90 %, 80 %, 70 %) rehydriert. Die rehydrierten Schliffe wurden zunächst für den Nachweis der alkalischen Phosphatase in einen 0,1 mol. Tris-Puffer (pH 9,0) überführt. Für den Nachweis der sauren Phosphatase wurden die Schliffe in einen 0,1 M Acetat-Puffer (pH 5,6) überführt.

4.2.3.6 Nuklearmedizinische Diagnostik

Bei allen Versuchstieren ($n = 21$) wurden zeitgleich Knochendichtemessungen ($n = 96$) und szintigraphische Untersuchungen ($n = 306$) in Allgemeinnarkose vorgenommen. Die Messungen von Stoffwechselaktivität und Knochendichte wurden präoperativ sowie 14 Tage, drei, sechs und neun Monate post operationem durchgeführt. Die präoperative Messung diente der Bestimmung der physiologischen Aktivitätsverteilung in den einzelnen Implantatregionen (Abb.7).

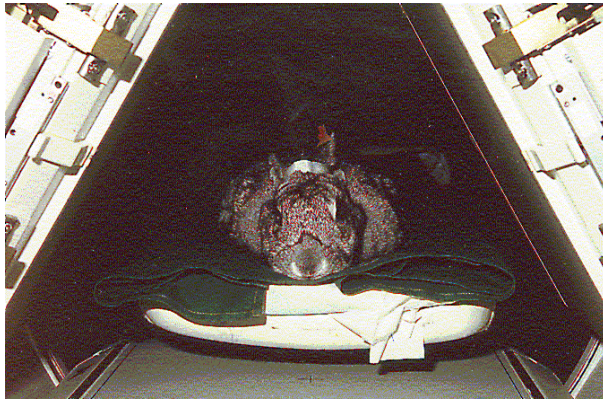


Abb. 7: Chinchilla-Bastard-Kaninchen nach der Implantation von Knochenersatzmaterialien und Transplantation von autogenem Knochen in einer 3-Kopf-Kollimatoren-Szintilationskamera

4.2.3.6.1 Knochendichtemessung (Osteodensitometrie)

In den Untersuchungen zu der vorliegenden Arbeit kam das Bone Densitometer LUNAR® DPX - L (LUNAR® GmbH, Köln) mit dem Verfahren der Doppelphotonen-Absorptiometrie (Energie, Fensterbreite und -länge) zur Anwendung. Die Auswertung erfolgte mittels der Software LUNARO, Version 1.33 und der *region of interest*-(ROI)-Technik. Der Vergleich zwischen der präoperativen und frühen postoperativen sowie der folgenden postoperativen Knochendichtemessungen untereinander ermöglicht die Verlaufsbewertung der Knochenumbauprozesse in den verschiedenen Implantatarealen. Aus den Meßwerten der Knochendichte der manipulierten Regionen und den Werten der Halswirbelsäule als Referenzsignal (ohne Implantat) konnte ein Quotient gebildet werden, der wiederum mit dem Wert des autogenen Knochentransplantates korrelierbar war (Abb.8).

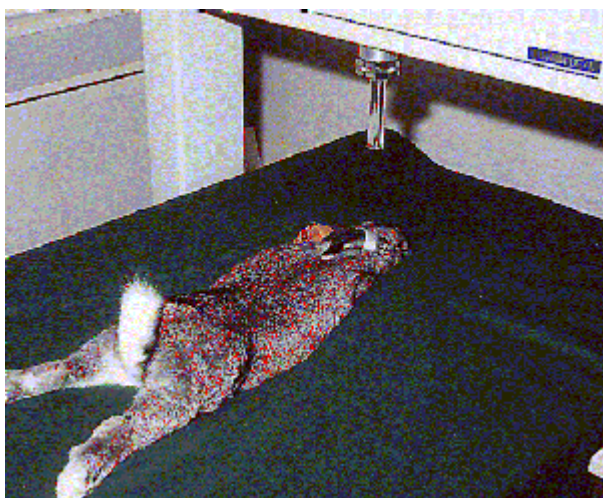


Abb. 8: Chinchilla-Bastard-Kaninchen nach der Implantation von Knochenersatzmaterialien und Transplantation von autogenem Knochen während der Doppelphotonenabsorptiometrie (Knochendichtemessung)

4.2.3.6.2 Messung der Knochenstoffwechselaktivität (Szintigraphie)

Die Messung der Knochenstoffwechselaktivität erfolgte mittels der Tc-99m-DPD-3-Phasen-Skelettszintigraphie. Für die Voruntersuchung und die Verlaufskontrollen wurden die Tiere narkotisiert und unter standardisierten Bedingungen (Position, Tischhöhe) auf dem auf eine Höhe von minus 5,1 cm eingestellten Untersuchungstisch platziert. Daraufhin wurden 50 MBq mit dem radioaktiven Nuklid 99m-Technetium markierter Diphosphono-Propandicarbonsäure (DPD) durch die in der rechten Ohrvene liegende Verweilkanüle appliziert. Im Anschluß daran erfolgte die Frühaufnahme und nach fünf Minuten die Blutpool-Aufnahme zur Darstellung der Perfusionsphase und der Weichteilphase in planarer Aufnahmetechnik (Matrix- 128 x 128). Der Kollimator stand in einem Winkel von 180° zum Untersuchungstisch. Die Aufnahmezeit betrug fünf Minuten. Nach zwei Stunden wurde die Untersuchung mit der Spätaufnahme in planarer Aufnahmetechnik fortgesetzt. Auch hier betrug die Aufnahmedauer fünf Minuten.

Im Anschluß an die planare Spätaufnahme erfolgte die Spätaufnahme in SPECT-Technik. Während der Untersuchung rotierten drei Kollimatoren (Gamma-Kameras) in Winkelschritten von 60° insgesamt 360° um das Untersuchungsobjekt (step and shoot). Jedes Bild enthält eine Matrix von 64 x 64 Meßpunkten. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Gammakamera MULTISPECT 3 (Siemens Medical System Inc) verwendet, die über drei Kollimatoren verfügt. Die semiquantitative Auswertung erfolgte mit dem Programm ICONTM-Software, Version 7.1. Es wurden rechteckige ROI (region-of-interest) manuell über die betreffende Implantatregion gelegt und die Impulsrate innerhalb dieser ROI bestimmt. Eine ROI über der Halswirbelsäule (ohne Implantat) wurde als Referenzwert herangezogen.

Die Auswertung der SPECT-Untersuchungen erfolgte für die einzelnen Implantatregionen in verschiedenen Projektionen. Sowohl die Region des rechten Kieferwinkels mit dem autogenen Transplantat als auch der linke Kieferwinkel mit β -Tricalciumphosphat und die Halswirbelsäule als Referenz wurden in transversaler Projektion ausgewertet. Alle anderen Implantate (Hydroxylapatitkeramik, Calciumcarbonat, DBM-neu und DBM-alt) wurden in sagittaler Projektion ausgewertet (Tab. 6).

Tab. 6: Szintigraphische Projektion zur Darstellung der Implantatmaterialien in den verschiedenen Regionen

Projektion	Transplantat / Implantat	Region
transversal	autogenes Transplantat β-Tricalciumphosphat-Granulat ohne Implantat (Referenz)	Kieferwinkel rechts Kieferwinkel links Halswirbelsäule
sagittal	Hydroxylapatitkeramik-Block Calciumcarbonat-Block DBM-neu DBM-alt ohne Implantat (Referenz)	Regio mentalis mandibulae Calvaria Os interparietale Os nasale Halswirbelsäule

Für die Auswertung der planaren posterioren Aufnahmen wurde für jede Region der Quotient aus den Flächenimpulsdichten (counts/pixel) der betreffenden ROI und der Referenzregion Halswirbelsäule ermittelt und als Maß der Aufnahme (uptakes) in der Implantatregion berechnet. Zur Semiquantifizierung des Uptakes in den Implantatregionen der in Tabelle 5 beschriebenen SPECT-Schichten wurden zusätzlich ROI-Analysen durchgeführt. Die Halswirbelsäule diente bei diesen Untersuchungen wieder als Referenzregion. Aus den mit Hilfe der SPECT-Technik ermittelten Werten und den wie bei den planaren Aufnahmen errechneten Quotienten wurden die Parameter arithmetischer Mittelwert, Medianwert, Standardabweichung und mittlerer Fehler bestimmt. Die Ergebnisse der Quotientenbestimmung wurden im zeitlichen Verlauf betrachtet und mit den anderen Implantatregionen bzw. mit der Region des autogenen Transplantates verglichen (Abb.9).

Zusätzlich zu der beschriebenen quantitativen Auswertung schloß sich eine individuelle visuelle Bewertung der ROI durch drei unabhängige Bewerter an (subjektive Validierung).

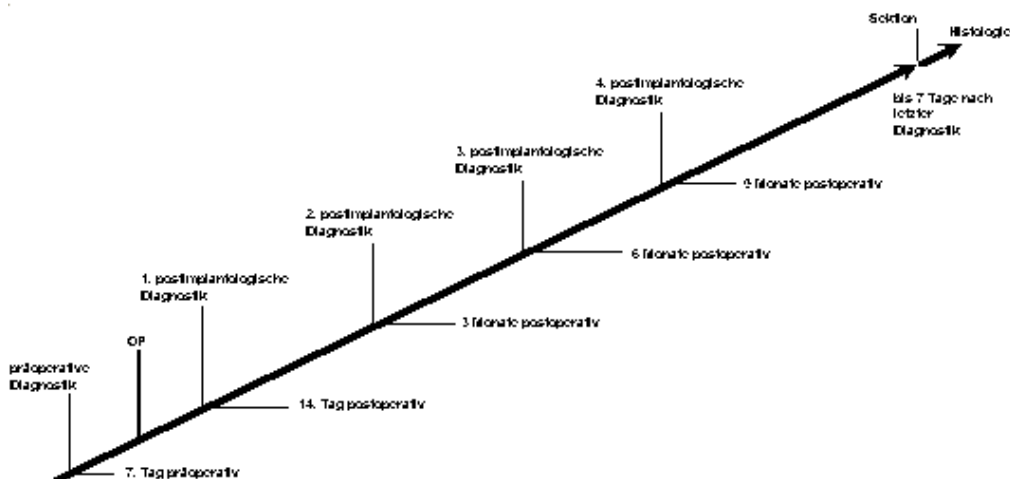


Abb. 9: Zeitliche Abfolge der Implantationen von Knochenersatzmaterialien und der skelettszintigraphischen und osteodensitometrischen Untersuchungen prä- und postoperativ

Die Statistik wurde mit dem Programm SPSS 7.5. for Windows erstellt. Zur Auswertung der metrischen, nicht normalverteilten Daten wurden die parameterfreien Testverfahren Friedman- und Wilcoxon-Test verwendet. Der Friedman-Test diente zur Überprüfung der Hypothese auf Gleichheit

der Verteilung bei mehr als zwei Gruppen, der Wilcoxon-Test bei nur zwei Gruppen. Zur Beschreibung der Daten wurden Medianwerte und als Streuungsparameter Quartile angewandt. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ergab sich nach der Alpha-Adjustierung nach Bonferroni: $\alpha^*=0,00714$.

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Globalverlauf

Insgesamt wurden 20 Tiere in den Implantationsversuch einbezogen. Bei allen Tieren heilten die Implantate bzw. Transplantate komplikationslos ein. Zwei Tiere wiesen nach einer kämpferischen Auseinandersetzung am 10 postop. Tag je eine oberflächlich dehiszente Wundnaht ohne Kommunikation zum Implantat auf, die in der Folge nach sekundärer Wundversorgung reizlos verheilten.

Über einen Zeitraum von 9 Monaten konnten 16 Tiere der vollständigen Untersuchung unterzogen werden. Drei Tiere verstarben zwischen dem vierten und sechsten Monat, ein Tier im achten Monat post operationem. Die postmortale Sektion konnte keinen Keimnachweis erbringen. Kausale Zusammenhänge mit den operativen Eingriffen oder der Art der allogenen und alloplastischen Implantationsmaterialien konnten nicht nachgewiesen werden.

Bei sechs Tieren trat während des Untersuchungszeitraumes Skabies in der Epidermis der Ohren auf, die medikamentös erfolgreich therapiert werden konnte.

Das mittlere Körpergewicht der 16 untersuchten Tiere betrug zum Operationszeitpunkt 4150,0 g bei einer Standardabweichung von 365,72 g. Bis auf drei Ausnahmen, die eine Konstanz aufwiesen, hatten alle Tiere bis zur Sektion an Gewicht zugenommen. Im Gegensatz dazu hatten die verstorbenen Tiere zuvor bis zu 1400 g an Gewicht verloren.

4.3.2 Nuklearmedizinische Ergebnisse

Vor der Operation sowie in Abständen von 14 Tagen, drei, sechs und neun Monaten nach dem Eingriff wurden bei 16 Kaninchen skelettszintigraphische und osteodensitometrische Untersuchungen durchgeführt. Die präoperativ gewonnenen Werte der Knochenstoffwechselaktivität dienten dabei als Referenzsignal zum Vergleich im Verlauf der Nachuntersuchungen.

Bei 16 Tieren wurde die Abfolge der Untersuchungen eingehalten. Bei den im vierten bzw. sechsten Monat post operationem verstorbenen Tieren (19,1 % aller Tiere), und bei dem im siebenten Monat verstorbenen Tier (insgesamt 23,8 % aller Tiere) wurde die Abfolge der nuklearmedizinischen Untersuchungen nach drei bzw. sechs Monaten beendet.

Bei allen 16 Kaninchen war 14 Tage nach der Operation im Vergleich mit der Voruntersuchung eine deutliche Aktivitätsanreicherung sowohl in der planaren als auch in der SPECT-Darstellung in allen manipulierten Gebieten zu verzeichnen. Verschiedene farbliche Zuordnungen in Projektion auf die manipulierten anatomischen Regionen markierten unterschiedlich starke Aktivitätsniveaus von Knochenumbauprozessen.

Bei allen untersuchten Tieren traten nach anfänglich stark erhöhten hohen Radionuklidanreicherungen in der Implantat- und Periimplantatregion mit Niveaureduzierungen im Verlauf der Nachuntersuchungen auf.

Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, wurden die Meßergebnisse der nuklearmedizinischen Untersuchungen doppelt normiert: Erstens auf den aktuellen Wert der Knochenstoffwechselaktivität in der Halswirbelsäule („Referenzwert“) und zweitens auf das präoperative Aktivitätsniveau („baseline-Wert“) der Implantatregion. Dieser doppelt normierte Meßwert drückt damit die relative zeitliche Änderung des Verhältnisses des Knochenstoffwechsels der manipulierten Region zur Referenzregion gegenüber dem präoperativen Aktivitätsniveau aus.

Bei den im folgenden angegebenen Prozentwerten handelt es sich um die Medianwerte der Merkmale aller über die gesamte Studie untersuchten Tiere. Der Medianwert wurde dem Mittelwert vorgezogen, weil bei den Messungen das Auftreten von kleineren oder größeren Werten gleich wahrscheinlich ist. Desweiteren wird der Medianwert durch weiter außerhalb liegende Werte nicht so stark wie der Mittelwert beeinflusst.

4.3.2.1 Transplantatregion des autogenen Knochens

4.3.2.1.1 SPECT

Der doppelt normierte Meßwert der Knochenstoffwechselaktivität des autogenen Transplantates hatte sich zwei Wochen nach der Transplantation auf 222,98 % erhöht (signifikant). Nach drei bzw. sechs Monaten zeigte das Aktivitätsniveau Werte mit 126,42 % bzw. 108,49 % einen negativen Trend. Nach neun Monaten sank es sogar auf 80,61 % signifikant unter das Ausgangsniveau.

Fünf Tiere (31,25 %) hatten bereits drei Monate und vier Tiere (insgesamt 56,25 %) sechs Monate nach der Transplantation das präoperative Knochenstoffwechselaktivitätsniveau (100 %) erreicht. Bei einem Tier war das Aktivitätsniveau auch neun Monate post operationem gegenüber dem Ausgangswert erhöht (6,25 %). 13 Tiere (81,25 %) zeigten das Phänomen, daß die Stoffwechselaktivität nach neun Monaten gegenüber den präoperativen Werten auf 79,05 % sank (Abb. 10).

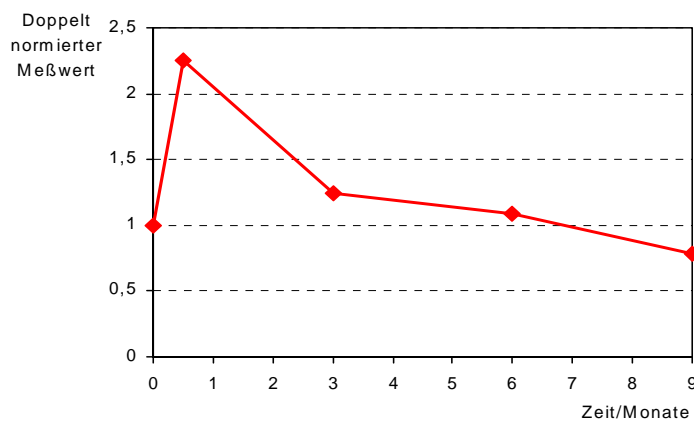


Abb. 10: SPECT - Dynamik der Knochenstoffwechselaktivität des autogenen Transplantates über den Zeitraum von 9 Monaten

4.3.2.1.2 Planare Szintigraphie

Die planaren Aufnahmen ergaben nach 14 Tagen eine signifikante Erhöhung der Aktivität auf 178,2 %. Auch drei Monate nach dem operativen Eingriff lag der doppelt normierte Meßwert mit 123,22 % signifikant über den Ausgangswerten. Nach sechs Monaten waren die Werte der Knochenstoffwechselaktivität immer noch mit 108,17 % erhöht (nicht signifikant). Neun Monate postoperativ lag die Stoffwechselaktivität mit 91,75 % unterhalb der baseline-Untersuchungen (nicht signifikant). Ein Tier (6,25 %) hatte bereits nach drei Monaten, fünf Kaninchen (insgesamt 37,5 %) nach sechs Monaten wieder das präoperative Knochenstoffwechselaktivitätsniveau erreicht. Bei vier Tieren (25,0 %) war auch nach neun Monaten post operationem das Stoffwechselaktivitätsniveau mit 109,91 % erhöht. 11 Tiere (68,75 %) wiesen das Phänomen auf, daß die Stoffwechselaktivität nach neun Monaten postoperativ gegenüber den präoperativen Werten mit 85,71 % erniedrigt war (Abb.11).

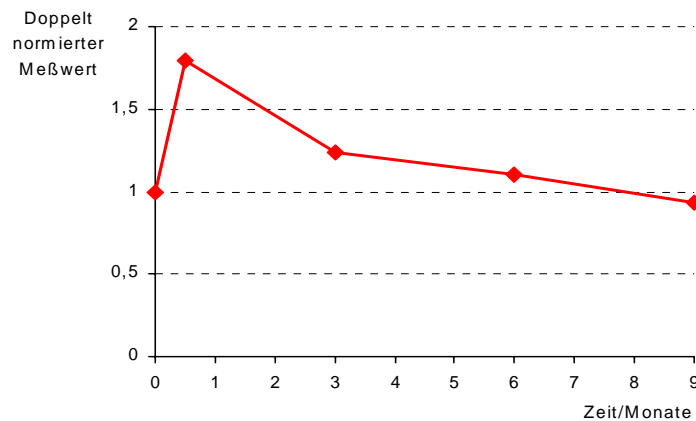


Abb. 11: Planar-Dynamik der Knochenstoffwechselaktivität des autogenen Transplantates über den Zeitraum von 9 Monaten

4.3.2.1.3 Osteodensitometrie

Die Knochendichtemessungen der Region des autogenen Transplantates ergab folgendes Bild: Der doppelt normierte Meßwert lag zwei Wochen nach der Transplantation mit 85,59 % nicht signifikant unter den Werten der präoperativen Diagnostik. Die weiteren Untersuchungen nach drei und sechs Monaten zeigten, daß die Knochendichte über diesen Zeitraum weiter sank. Nach drei bzw. sechs Monaten lagen die Meßwerte mit 67,16 % bzw. 57,10 % signifikant unter den baseline Meßwerten. Neun Monate nach dem operativen Eingriff stiegen die Werte der Knochendichte wieder leicht an, lagen jedoch mit 62,67 % signifikant unter den Meßwerten der präoperativen Untersuchungen (Abb.12).

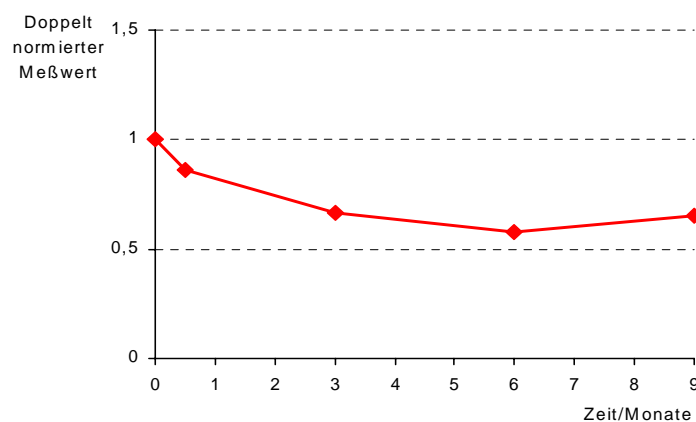


Abb. 12: Dynamik der Knochendichte des autogenen Transplantates über den Zeitraum von 9 Monaten

4.3.2.2 Implantatregion β -Tricalciumphosphat (Cerasorb®)

4.3.2.2.1 SPECT

Der doppelt normierte Meßwert der Knochenstoffwechselaktivität der Region mit dem Implantat β -Tricalciumphosphat hatte sich zwei Wochen nach der Transplantation auf 227,73% erhöht (signifikant). Nach drei bzw. sechs Monaten zeigten die Werte mit 113,75% bzw. 100,51 % einen negativen Trend, nach neun Monaten sank die Aktivität sogar auf 73,03 % (signifikant) unter die Ausgangswerte. Fünf Tiere (31,25 %) hatten bereits nach drei Monaten, fünf weitere Tiere (insgesamt 62,5 %) sechs Monate nach der Transplantation wieder das präoperative Knochenstoffwechselaktivitätsniveau (100 %) erreicht. Bei einem Tier (6,25 %) war das Aktivitätsniveau auch neun Monate post operationem gegenüber dem Ausgangswert erhöht. 13 Tiere (81,25 %) wiesen das Phänomen auf, daß die Stoffwechselaktivität nach neun Monaten gegenüber den präoperativen Werten auf 72,22 % sank (Abb.13).

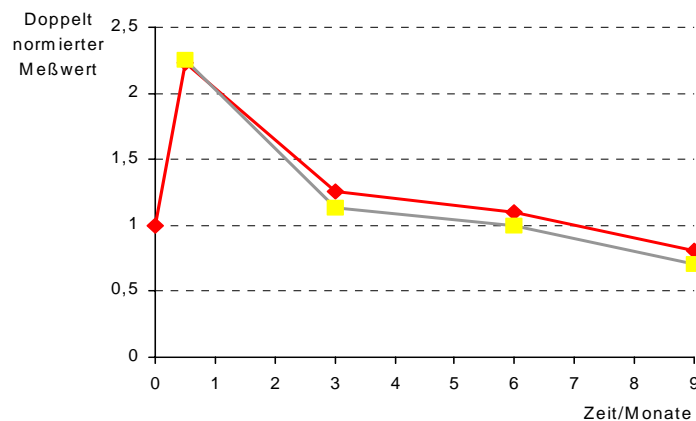


Abb. 13: SPECT - Dynamik der Knochenstoffwechselaktivität der Region Cerasorb® (grau) im Vergleich zum autogenen Knochen (rot) über den Zeitraum von 9 Monaten

4.3.2.2.2 Planare Szintigraphie

Die planaren Aufnahmen ergaben nach 14 Tagen eine Erhöhung der Aktivität auf 150,08 % (signifikant). Auch drei Monate nach dem operativen Eingriff lag der doppelt normierte Meßwert mit 114,26 % signifikant über den Ausgangswerten. Nach sechs Monaten ergaben die doppelt normierten Meßwerte immer noch mit 99,2 % einen statistisch nicht signifikanten, aber doch positiven Trend. Neun Monate postoperativ lag die Stoffwechselaktivität mit 88,12 % unterhalb der Ausgangswerte (nicht signifikant). Vier Tiere (25,0 %) hatten bereits nach drei Monaten, vier weitere Tiere (insgesamt 50,0 %) nach sechs Monaten wieder das präoperative Knochenstoffwechselaktivitätsniveau erreicht. Bei drei Tieren (18,75 %) war auch neun Monate postoperativ das Stoffwechselaktivitätsniveau mit 130,51 % gegenüber dem Ausgangsniveau erhöht. Mehr als die Hälfte aller Tiere (68,75 %) wiesen das Phänomen auf, daß die Stoffwechselaktivität nach neun Monaten postoperativ gegenüber den präoperativen Ausgangswerten mit 82,76 % erniedrigt war (Abb.14).

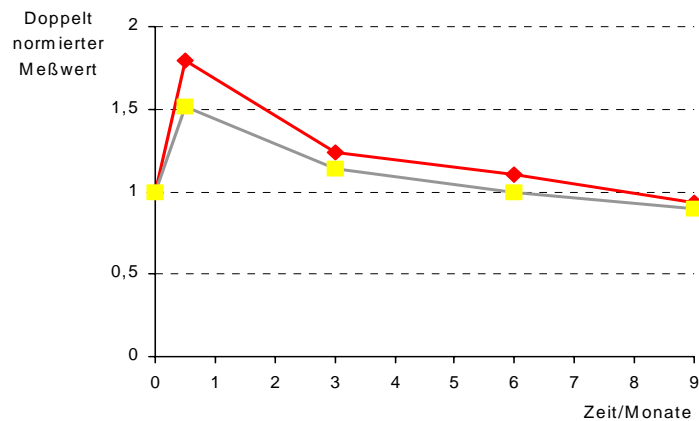


Abb. 14: Planar-Dynamik der Knochenstoffwechselaktivität der Region Cerasorb® (grau) im Vergleich zum autologen Knochen (rot) über den Zeitraum von 9 Monaten

4.3.2.2.3 Osteodensitometrie

Die Knochendichtemessungen der mit β -Tricalciumphosphat versorgten Implantatregion ergaben folgendes Bild: Der doppelt normierte Meßwert lag zwei Wochen nach der Implantation mit 104,13 % gering und damit statistisch nicht signifikant oberhalb der Werte der präoperativen Diagnostik. Die weiteren Untersuchungen nach drei und sechs Monaten zeigten, daß die Knochendichte in diesem Zeitrahmen weiter sank. Nach drei bzw. sechs Monaten lagen die Meßwerte mit 82,46 % bzw. 75,98 % unter den Ausgangswerten (nicht signifikant). Neun Monate nach dem operativen Eingriff sanken die Werte der Knochendichte weiter und lagen mit 71,26 % signifikant unter den Meßwerten der präoperativen Untersuchungen (Abb. 15) .

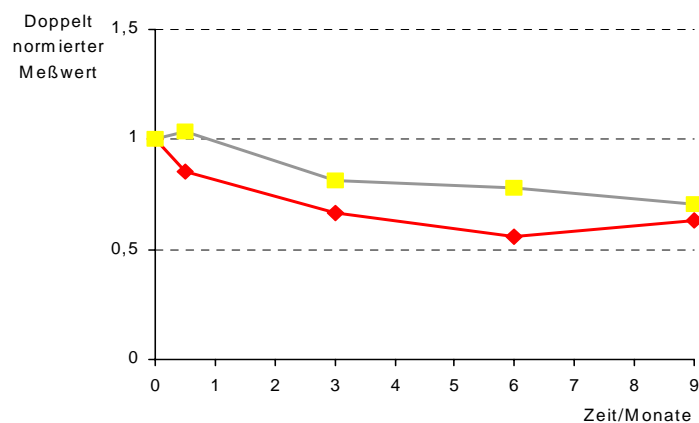


Abb. 15: Dynamik der Knochendichte der Region Cerasorb® (grau) im Vergleich zum autogenen Knochen (rot) über den Zeitraum von 9 Monaten

4.3.2.2.4 SPECT

Die Knochenstoffwechselaktivität der Implantatregion mit einer Hydroxylapatitkeramik hatte sich zwei Wochen nach der Transplantation auf 169,74 % erhöht (signifikant). Nach drei Monaten lagen die Meßwerte mit 146,37 % oberhalb der baseline-Daten (signifikant). Auch nach sechs Monaten zeigten die Untersuchungen, daß die Knochenstoffwechselaktivität mit 113,72 % über der präoperativ gemessenen lag (nicht signifikant). Die Messungen nach neun Monaten zeigten tendentiell ein weiteres Absinken der Knochenstoffwechselaktivität auf 87,65 % bezogen auf die baseline-Werte. Drei Tiere (18,75 %) hatten bereits nach drei Monaten, vier Tiere (insgesamt 43,75 %) sechs Monate nach der Transplantation wieder das präoperative Knochenstoffwechselaktivitätsniveau erreicht. Bei fünf Tieren war das Aktivitätsniveau neun Monate post operationem gegenüber dem Ausgangswert erhöht (31,25 %). 10 Tiere (62,5 %) wiesen das Phänomen auf, daß die Stoffwechselaktivität nach neun Monaten gegenüber den präoperativen Werten auf 73,08 % sank (Abb.16).

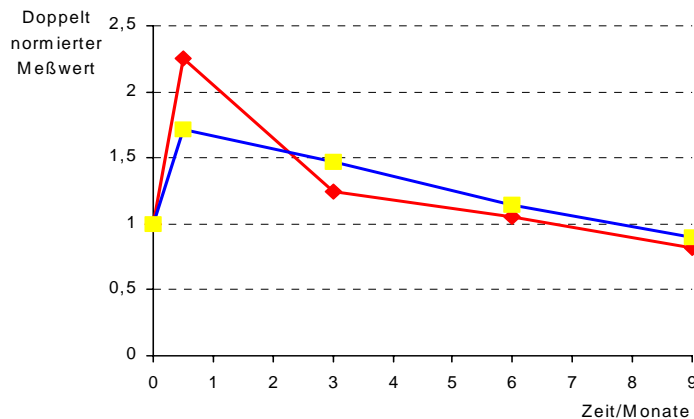


Abb. 16: SPECT - Dynamik der Knochenstoffwechselaktivität der Region Endobon® (blau) im Vergleich zum autogenen Knochen (rot) über den Zeitraum von 9 Monaten

4.3.2.2.5 Planare Szintigraphie

Die planaren Aufnahmen ergaben nach 14 Tagen eine Erhöhung der Aktivität auf 128,2% (signifikant). Auch drei bzw. sechs Monate nach dem operativen Eingriff lag der doppelt normierte Meßwert mit 117,12 % bzw. 109,01 % signifikant über den Ausgangswerten. Neun Monate postoperativ hatte die Stoffwechselaktivität mit 97,45 % ein Niveau unterhalb der Ausgangswerte erreicht (nicht signifikant). Zwei Tiere (12,5 %) hatten bereits nach sechs Monaten wieder das präoperative Knochenstoffwechselaktivitätsniveau (100 %) erreicht. Bei drei Tieren (18,75 %) war auch nach neun Monaten post operationem das Stoffwechselaktivitätsniveau auf 114,37 % erhöht. Acht Tiere (50,0 %) zeigten das Phänomen, daß die Stoffwechselaktivität nach neun Monaten postoperativ gegenüber den präoperativen Werten mit 87,57 % erniedrigt war (Abb.17).

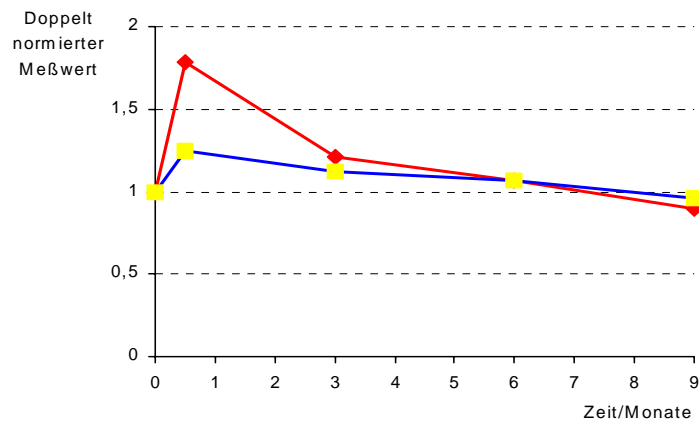


Abb. 17: Planar - Dynamik der Knochenstoffwechselaktivität der Region Endobon® (blau) im Vergleich zum autogenen Knochen (rot) über den Zeitraum von 9 Monaten

4.3.2.2.6 Osteodensitometrie

Die Knochendichtemessungen der mentalen Implantatregion mit Hydroxylapatit ergaben folgendes Bild: Der doppelt normierte Meßwert lag zwei Wochen nach der Implantation bei 73,58 % und damit unterhalb der Werte der präoperativen Diagnostik (signifikant). Die Untersuchung nach drei Monaten zeigte, daß die Knochendichte mit Meßwerten von 72,24 % in diesem Zeitraum fast konstant blieb und damit ebenfalls signifikant unter den baseline-Meßwerten. Nach sechs Monaten lagen die Meßwerte mit 55,69 % signifikant unter den präoperativen Meßwerten. Neun Monate nach dem operativen Eingriff stieg die Knochendichte wieder leicht an, lag aber mit 57,60 % signifikant unter den Meßwerten der präoperativen Untersuchungen (Abb.18).

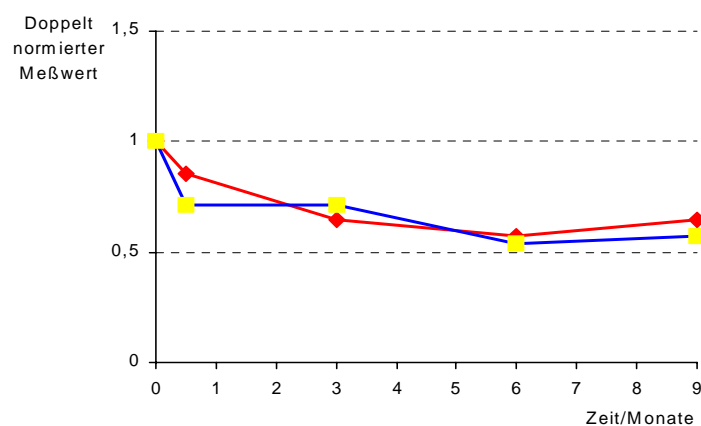


Abb. 18: Dynamik der Knochendichte der Region Endobon® (blau) im Vergleich zum autogenen Knochen (rot) über den Zeitraum von 9 Monaten

4.3.2.3 Implantatregion Calciumcarbonat (Biocoral®)

4.3.2.3.1 SPECT

In dieser Implantatregion kam es nach zwei Wochen zu einem signifikanten Anstieg des doppelt normierten Meßwertes auf 161,67 %. Drei Monate post operationem lagen die Werte mit 146,14 % oberhalb der baseline-Untersuchung (signifikant). Nach sechs Monaten lagen die Meßwerte mit 109,69 % noch über den präoperativ gemessenen Werten (nicht signifikant), nach neun Monaten aber mit 90,91 % unter diesen Werten (nicht signifikant). Zwei Tiere (12,5 %) hatten bereits drei Monate, sechs weitere (insgesamt 50,0 %) sechs Monate nach der Implantation wieder das präoperative Knochenstoffwechselaktivitätsniveau (100 %) erreicht. Bei fünf Tieren (31,25 %) war die Aktivität auch neun Monate post operationem mit 122,50 % gegenüber dem Ausgangswert erhöht. 10 Tiere (62,5 %) zeigten das Phänomen, daß der lokale Knochenstoffwechsel nach neun Monaten gegenüber den präoperativen Werten auf 77,84 % sank (Abb.19).

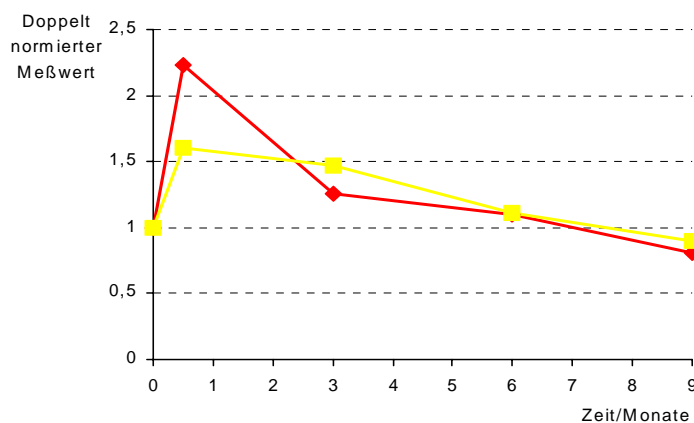


Abb. 19: SPECT - Dynamik der Knochenstoffwechselaktivität der Region Biocoral® (gelb) im Vergleich zum autogenen Knochen (rot) über den Zeitraum von 9 Monaten

4.3.2.3.2 Planare Szintigraphie

Die planaren Aufnahmen ergaben nach 14 Tagen eine signifikante Aktivitätserhöhung auf 116,30 %. Drei Monate nach dem Eingriff lag der doppelt normierte Meßwert mit 109,42 % signifikant über den Ausgangswerten. Nach sechs Monaten waren die Werte der Knochenstoffwechselaktivität zwar mit 103,57 % erhöht, diese Erhöhung erwies sich jedoch als nicht signifikant. Neun Monate postoperativ lag die Stoffwechselaktivität mit 93,09 % unterhalb der baseline-Untersuchungen (nicht signifikant). Zwei Tiere (12,5 %) hatten bereits nach drei Monaten, sieben weitere (insgesamt 56,25 %) nach sechs Monaten wieder das präoperative Knochenstoffwechselaktivitätsniveau erreicht. Bei zwei Tieren (12,5 %) war auch nach neun Monaten post operationem das Stoffwechselaktivitätsniveau mit 113,22 % erhöht. 12 Tiere (68,75 %) zeigten das Phänomen, daß die Stoffwechselaktivität nach neun Monaten gegenüber den präoperativen Werten mit 92,78 % nicht signifikant erniedrigt war (Abb. 20).

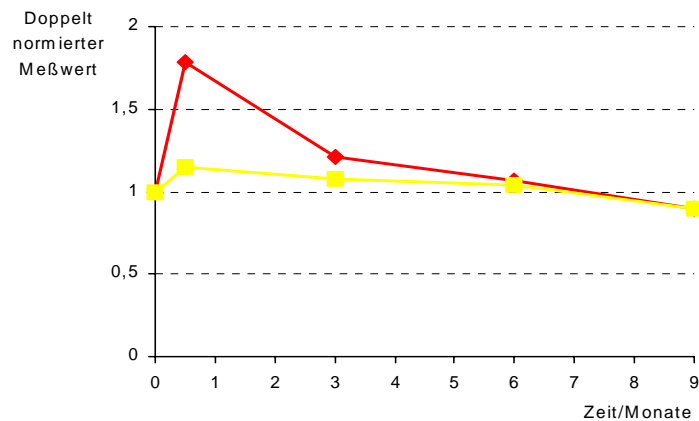


Abb. 20: Planar - Dynamik der Knochenstoffwechselaktivität der Region Biocoral® (gelb) im Vergleich zum autogenen Knochen (rot) über den Zeitraum von 9 Monaten

4.3.2.3.3 Osteodensitometrie

Die Auswertung der Knochendichtemessungen der Implantatregion Biocoral® ergab keine statistisch signifikanten Resultate. Bezogen auf die Zeit zeigten sich jedoch Unterschiede als Ausdruck des qualitativen Maßes der Knochendichte. Der doppelt normierte Meßwert lag zwei Wochen nach der Implantation mit 96,52 % gering unter den Werten der präoperativen Diagnostik. Die Untersuchungen nach drei Monaten ergaben, daß die Knochendichte weiter auf 70,44 % des Ausgangsniveaus sank. Nach sechs Monaten zeigten die Messungen mit Werten von 77,58 %, daß sich die Werte auf diesem Niveau stabilisiert hatten. Neun Monate nach dem operativen Eingriff stiegen die Werte der Knochendichte wieder leicht an, lagen aber mit 91,78 % unter den Meßwerten der präoperativen Untersuchungen (Abb. 21).

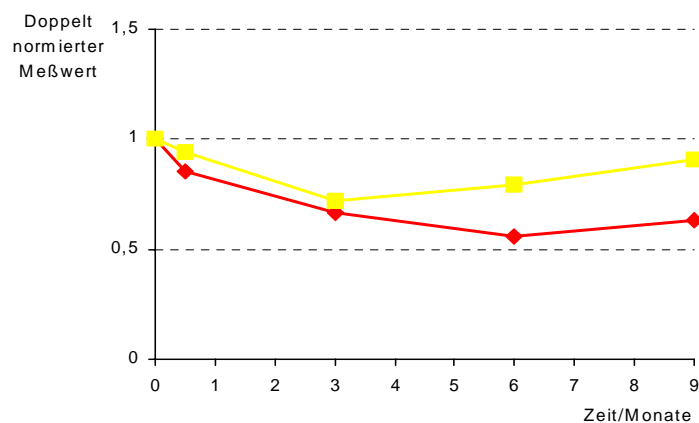


Abb. 21: Dynamik der Knochendichte der Region Biocoral® (gelb) im Vergleich zum autogenen Knochen (rot) über den Zeitraum von 9 Monaten

4.3.2.4 Implantatregion DBM-neu

4.3.2.4.1 SPECT

Die Knochenstoffwechselaktivität der Implantatregion mit DBM-neu hatte sich zwei Wochen nach der Transplantation auf 145,75 % erhöht (signifikant). Nach drei Monaten lagen die Werte mit 130,66 % signifikant über den baseline-Werten. Sechs Monate nach der Implantation sanken die Werte auf 109,36 %, lagen damit aber im Trend immer noch über den präoperativen Daten. Nach neun Monaten zeigte sich ein negativer Trend. Die Aktivität lag mit 87,58 % unter den baseline-Werten. Zwei Tiere (12,5 %) hatten bereits drei Monate, vier weitere (insgesamt 37,5 %) sechs Monate nach der Transplantation wieder das präoperative Knochenstoffwechselaktivitätsniveau erreicht. Bei fünf Tieren (31,25 %) war das Aktivitätsniveau auch neun Monate post operationem gegenüber dem Ausgangswert mit 111,6 % erhöht. 11 Tiere (68,75 %) zeigten das Phänomen, daß die Stoffwechselaktivität nach neun Monaten gegenüber den präoperativen Werten auf 84,30 % sank (Abb. 22).

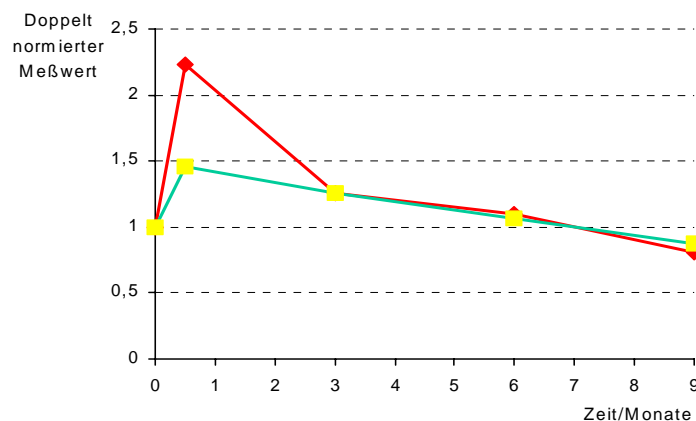


Abb. 22: SPECT - Dynamik der Knochenstoffwechselaktivität der Region DBM-neu (grün) im Vergleich zum autogenen Knochen (rot) über den Zeitraum von 9 Monaten

4.3.2.4.2 Planare Szintigraphie

Die planaren Aufnahmen ergaben nach 14 Tagen eine signifikante Aktivitätserhöhung auf 120,72 %. Auch drei Monate nach dem operativen Eingriff lag der doppelt normierte Meßwert mit 112,82 % signifikant über den Ausgangswerten. Nach sechs Monaten waren die Werte der Knochenstoffwechselaktivität immer noch mit 104,09 % erhöht (nicht signifikant). Neun Monate postoperativ lag die Stoffwechselaktivität mit 99,12 % nur leicht unterhalb der baseline-Untersuchungen (nicht signifikant). Sechs Tiere (37,5 %) hatten bereits nach sechs Monaten wieder das präoperative Ausgangsniveau erreicht. Bei drei Tieren (18,75 %) war auch neun Monate post operationem der lokale Knochenstoffwechsel mit 113,27 % erhöht. Sieben Tiere (43,75 %) zeigten das Phänomen, daß die Stoffwechselaktivität nach neun Monaten postoperativ gegenüber den präoperativen Werten mit 90,99 % erniedrigt waren (Abb. 23).

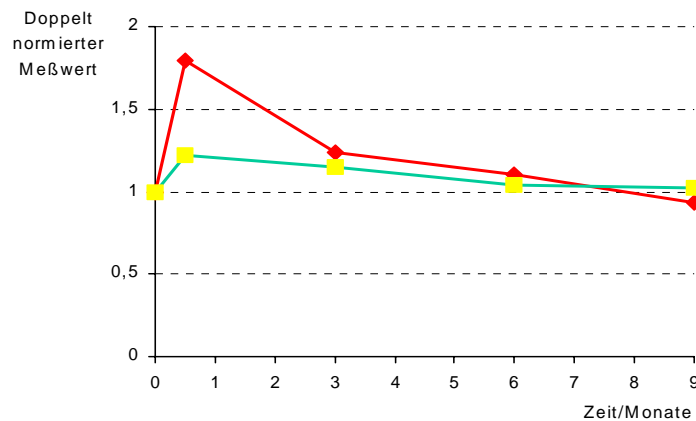


Abb. 23: Planar - Dynamik der Knochenstoffwechselaktivität der Region DBM-neu (grün) im Vergleich zum autogenen Knochen (rot) über den Zeitraum von 9 Monaten

4.3.2.4.3 Osteodensitometrie

Die Knochendichtemessungen der Implantatregion DBM-neu ließen sich wie folgt quantifizieren: Die Knochendichte lag zwei Wochen nach der Implantation mit 82,24 % unter den Werten der präoperativen Diagnostik (nicht signifikant). Die Untersuchungen nach drei bzw. sechs Monaten zeigten, daß die Knochendichte mit mit 79,62 % bzw. 73,37 % signifikant unterhalb der baseline-Werte lag und mit zunehmender Untersuchungszeit geringer wurde. Neun Monate nach dem operativen Eingriff stieg die Knochendichte im Vergleich zur vorhergehenden Untersuchung wieder leicht an, lag jedoch mit 83,71 % signifikant unter den Meßwerten der präoperativen Untersuchungen (Abb.24).

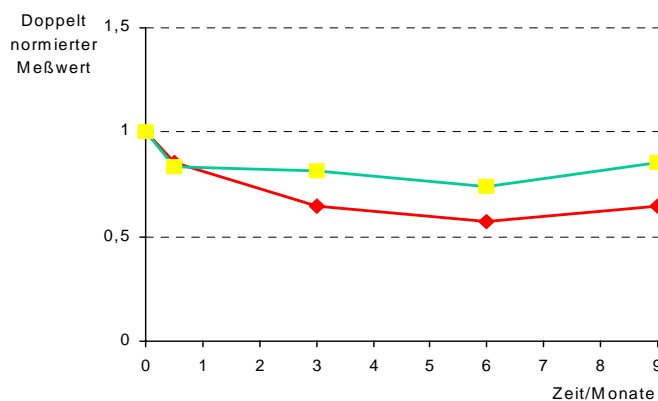


Abb. 24: Dynamik der Knochendichte der Region DBM-neu (grün) im Vergleich zum autogenen Knochen (rot) über den Zeitraum von 9 Monaten

4.3.2.5 Implantatregion DBM-alt

4.3.2.5.1 SPECT

Die Knochenstoffwechselaktivität der Region mit dem Implantat DBM-alt hatte sich zwei Wochen nach der Transplantation auf 131,17 % erhöht (signifikant). Nach drei Monaten lagen die Werte mit 125,32 % signifikant über den baseline-Werten. Sechs Monate nach der Implantation sanken die Meßwerte auf 102,03 %, lagen damit aber immer noch über den präoperativen Daten (nicht signifikant). Nach neun Monaten sank die Aktivität auf 86,29 % (nicht signifikant) unter die baseline-Werte. Zwei Tiere (12,5 %) hatten bereits drei Monate, fünf weitere (insgesamt 43,75 %) sechs Monate nach der Implantation wieder das präoperative Knochenstoffwechselaktivitätsniveau erreicht. Bei fünf Tieren (32,25 %) war das Aktivitätsniveau auch neun Monate post operationem mit 115,44 % gegenüber dem Ausgangswert erhöht (nicht signifikant). Neun Tiere (56,25 %) zeigten das Phänomen, daß die Stoffwechselaktivität nach neun Monaten gegenüber den präoperativen Werten statistisch signifikant auf 69,87 % sank (Abb. 25).

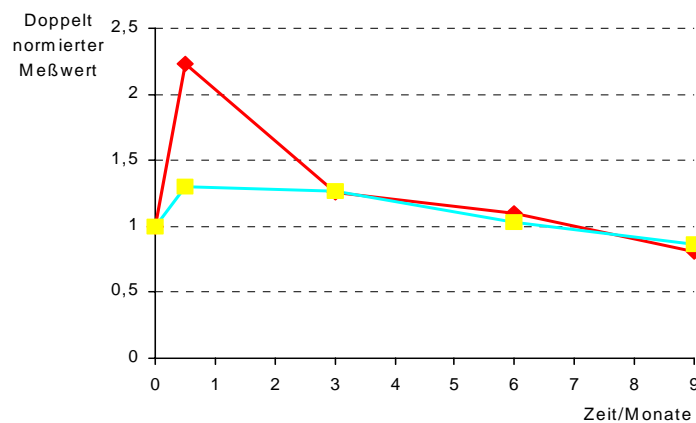


Abb. 25: SPECT - Dynamik der Knochenstoffwechselaktivität der Region DBM-alt (türkis) im Vergleich zum autogenen Knochen (rot) über den Zeitraum von 9 Monaten

4.3.2.5.2 Planare Szintigraphie

Die planaren Aufnahmen ergaben nach 14 Tagen eine Erhöhung der Aktivität auf 129,1 % (signifikant). Auch drei bzw. sechs Monate nach dem operativen Eingriff lag der doppelt normierte Meßwert mit 116,61 % bzw. 109,97 % signifikant über den Ausgangswerten. Neun Monate postoperativ lag die Stoffwechselaktivität mit 98,11 % nur gering unterhalb der baseline-Untersuchungen (nicht signifikant). Ein Tier (6,25 %) hatte bereits nach drei Monaten, vier weitere nach sechs Monaten post operationem wieder das präoperative Knochenstoffwechselaktivitätsniveau erreicht. Bei vier Tieren (25,0 %) war auch neun Monate post operationem das Niveau mit 111,95 % erhöht. Neun Tiere (56,25 %) zeigten das Phänomen, daß die Stoffwechselaktivität nach neun Monaten postoperativ gegenüber den präoperativen Werten mit 92,44 % erniedrigt war (Abb. 26).

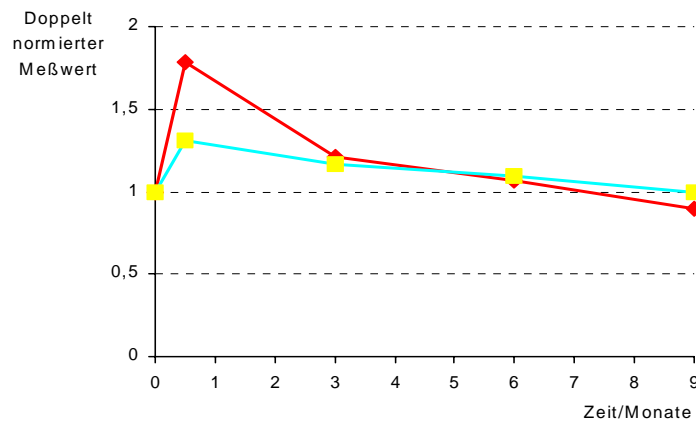


Abb. 26: Planar- Dynamik der Knochenstoffwechselaktivität der Region DBM-alt (türkis) im Vergleich zum autogenen Knochen (rot) über den Zeitraum von 9 Monaten

4.3.2.5.3 Osteodensitometrie

Die Knochendichtemessungen der Implantatregion DBM-alt ergaben folgendes Bild: Der doppelt normierte Meßwert lag zwei Wochen nach der Implantation mit 73,85 % signifikant unter den Werten der präoperativen Diagnostik. Die Untersuchung nach drei Monaten zeigte, daß die Knochendichte mit 75,41 % in diesem Zeitraum wieder leicht anstieg (signifikant). Nach sechs Monaten sanken die Meßwerte mit 61,85 wieder leicht ab und lagen damit signifikant unter den präoperativen Meßwerten. Neun Monate nach dem operativen Eingriff stiegen die Werte der Knochendichte signifikant auf 80,93 % der präoperativen Meßwerte (Abb. 27).

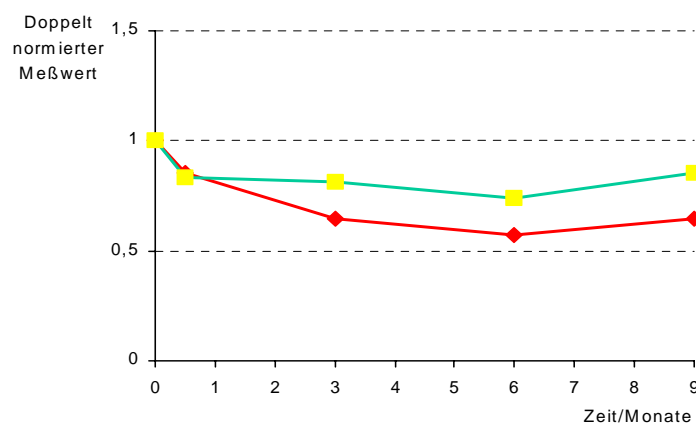


Abb. 27: Dynamik der Knochendichte der Region DBM-alt (türkis) im Vergleich zum autogenen Knochen (rot) über den Zeitraum von 9 Monaten

4.3.3 Histologische Ergebnisse

Alle Regionen autogener Transplantationen und allogener Implantationen wurden einer histologischen Begutachtung bei unentkalkter Feinschliff- und Schnitttechnik unter verschiedenen Färbebedingungen unterzogen sowie immunhistologisch auf saure und alkalische Phosphatasereaktionen zur Bestimmung der Aktivität von Osteoklasten, Osteoblasten und Osteozyten getestet.

Bei allen Tieren gestaltete sich das histologische Erscheinungsbild außergewöhnlich einheitlich, so daß die Beschreibung der vorliegenden zellulären und Faserstrukturen im Implantatbereich, im präformierten Knochen- und Weichgewebslager sowie in den Übergangszonen Auskunft gibt über die Einheilung, das Maß der Knochenbildung, den Reifegrad des Knochens und die Reaktionen des Organismus auf die implantologische Manipulation.

4.3.3.1 Autogenes Transplantat

Nach 9 Monaten fanden sich im Bereich des autogenen Transplantates im rechten Kieferwinkel präformierte knöcherne Strukturen mit brückenartiger knöcherner Rekonstruktion durch das Transplantat selbst. Dabei wechseln Areale von Knochenneubildung in trabekulärer Anordnung mit fibrös-narbenartigen Arealen der Umgebung, kondensiertem muskulärem peritransplantärem Lagergewebe.

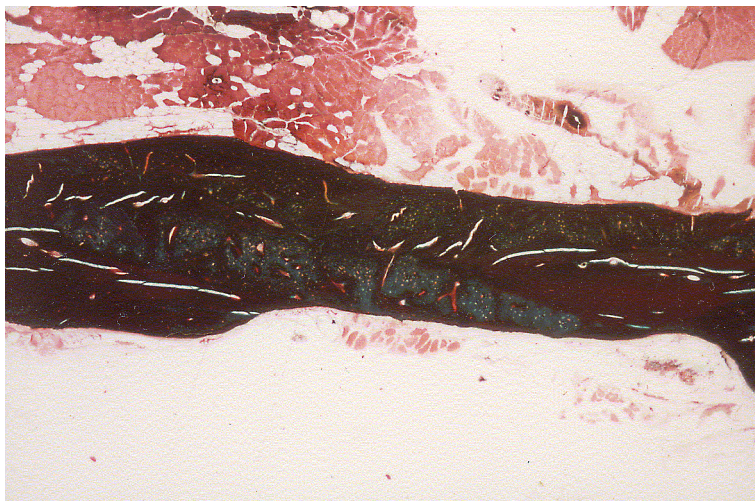


Abb. 28: Unterkieferknochen bei Chinchilla-Bastard-Kaninchen 9 Monate nach autogener Knochentransplantation zur Kontinuitätsrekonstruktion mit erkennbarer Transplantationsregion, Lagerknochen und peritransplantärem Muskelgewebe (unentkalkter Mikrotomschnitt 6µm, Goldner, 30x)

Der Osteotomiespalt ist nicht mehr erkennbar. Taillenartige Einengungen lassen den Übergang Transplant zum präformierten Lagerknochen erahnen, sind jedoch nicht bei allen Tieren mehr nachweisbar. Pseudarthrosen lassen sich nicht finden. In Buchten des Knochens liegt atopes Muskelgewebe in Fettgewebe eingebettet als Zeichen der chirurgischen Manipulation. Einzelne dislozierte knöcherne Fragmente im Lagergewebe sind atopisch gelegen, weisen jedoch eine reife Knochenstruktur auf. Alle drei Arten der Knochenzellen lassen sich nachweisen. Der Knochen weist histologisch die Kriterien des remodeling auf. Entzündungszeichen oder Fremdkörperreaktionen sind in keinem der Präparate des autogenen Transplantates erkennbar (Abb. 28).

4.3.3.2 β -Tricalciumphosphat

Nach neun Monaten zeigt sich ein homogenes feingewebliches Bild der Inkorporation und Verstoffwechslung von phasenreinem mikro- und makroporösem Tricalciumphosphat bei allen Tieren nahezu identisch. Es sind neben Knochenneubildungen in einem geringeren Ausmaß als die Defektdimensionierung sowohl intra- als auch extraossär Granula der Kristalle zu finden, die sich in einem unterschiedlichen Grad der biologischen Degradation befinden (Abb. 29).

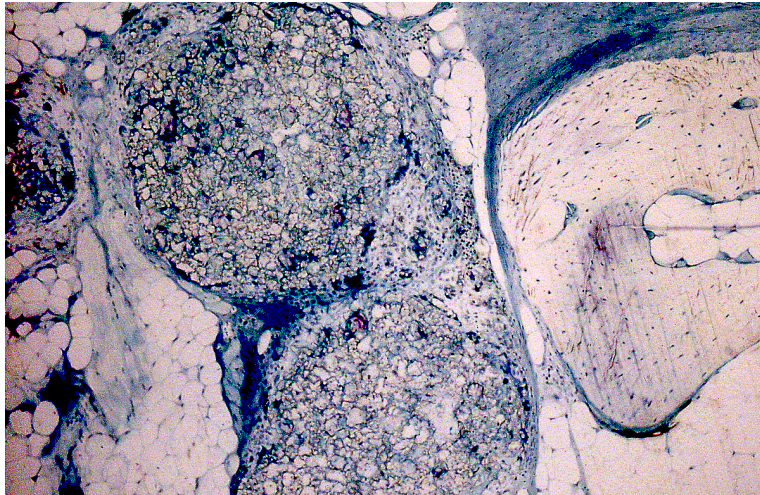


Abb. 29: Unterkieferknochen bei Chinchilla-Bastard-Kaninchen 9 Monate nach Implantation granulärer Tricalciumphosphat-Keramik. Implantatanteile mit geringer peripherer Degradation und bindegewebiger Einscheidung, neugebildeter Knochen und Osteoidablagerung, Fettmarkbildung (unentkalktes Schliffpräparat 5µm, Giemsa, 150x)

Dabei sind die intraossär gelegenen Kristalle als gelöste Partikel in fester, grenzschichtfreier Verbindung zum Knochen mit Osteoidbildung nachweisbar, wohingegen extraossär eine bindegewebige Einscheidung der komplett erhaltenen Granula ohne Zeichen der Lösung zu finden sind. In der Übergangszone des neugebildeten, geflechtartigen Knochens mit randlich z.T. starker Osteoidbildung zum bindegewebigen Implantatlager sind Kristallgranula zu erkennen, die von Osteoid zunehmend eingemauert werden und so in den Bildungs- und Appositionsprozess des Knochens einbezogen werden. Hier sind deutlich die Zeichen einer kompletten, frei von Fremdkörperreaktion ablaufenden Osteokonduktion zu erkennen, ohne daß bei frei liegenden Implantatanteilen eine separat vom Knochen ablaufende Osteoneogenese im Sinne der Osteoinduktion zu erkennen ist.

Die bindegewebigen periimplantären Regionen zeigen histologisch Zeichen der vermehrten Fibrosierung und Kondensation der Muskulatur als Ausdruck der chirurgischen Manipulation. Der Übergang zwischen neugebildetem, irregulärem Geflechtknochen mit Nachweis aller knöchernen relevanten zellulären Strukturen und Kollagenfaservermehrung und dem präformierten Lagerknochen ist deutlich erkennbar und partiell durch Osteoidbildung überbrückt, teils in grenzschichtfreier Zone erkennbar, die sich lediglich durch die unterschiedlichen Reifegrade des Knochens diskriminieren läßt. Mittels Polarisationsprojektion gelingt deutlich die Darstellung der Ausrichtung der knöchernen Strukturen. Im neugebildeten Knochen liegen in Arealen hämatopoetischen Knochenmarks Granula, die fibrös eingeschieden und in unterschiedlichen Graden der biologischen Aufschlüsselung erkennbar sind (Abb.29,30,31).

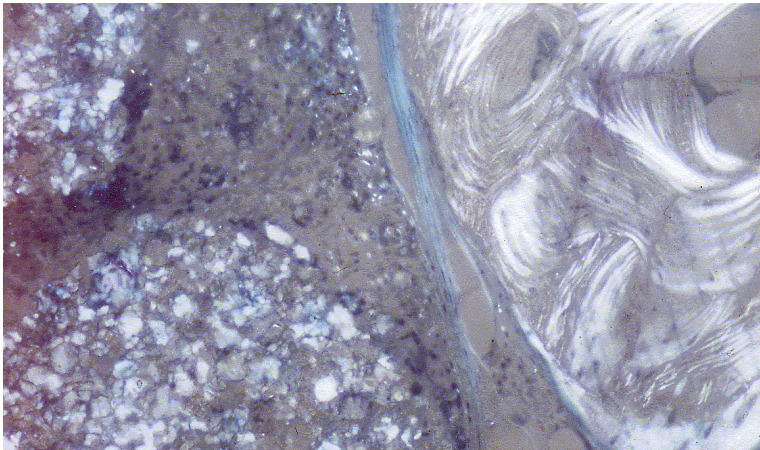


Abb. 30: Unterkieferknochen bei Chinchilla-Bastard-Kaninchen 9 Monate nach Implantation granulärer Tricalciumphosphat-Keramik mit Implantatanteilen, neugebildetem Knochen, Osteoidablagerung und Degradationszeichen (unentkalktes Schliffpräparat 5µm, Giemsa, Polarisation 75x)

Riesenzellen, die zahlreich dem neugebildeten Knochen und granulären Kristallstrukturen anliegen, können mit der tartratresistenten sauren Phosphatasereaktion als Osteoklasten identifiziert werden.

Insgesamt scheint die Knochenneubildung hinter der Degradation des Implantates zurückzubleiben. Dies zeigt sich in einem Ausmaß der Knochenneubildung, die geringer ist als die Dimensionierung des Implantates bei Inkorporation (Abb.31).

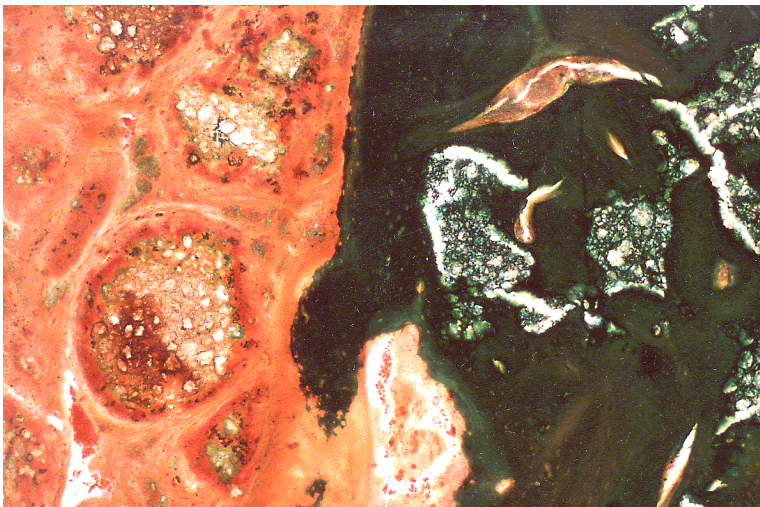


Abb. 31: Unterkieferknochen Chinchilla-Bastard-Kaninchen 9 Monate nach Implantation granulärer Tricalciumphosphat-Keramik mit intra- und extraossären Implantatanteilen, neugebildetem Knochen, Osteoidablagerung und Degradationszeichen, extraossäre Granula weisen geringere Resorptionen auf als im neu gebildeten Knochen liegende (unentkalktes Schliffpräparat 5µm, Goldner, 75x)

4.3.3.3 Hydroxylapatitkeramik

Bei der makro- und mikroporösen Hydroxylapatitkeramik bietet sich ein einheitliches Bild der feingeweblichen Osteointegration. Ein grenzschichtfreier Übergang zwischen präformiertem Lagerknochen und Implantat ist kennzeichnend für die Einheilung, ohne daß gleichverteilte Zeichen einer Aufschlüsselung des Implantatmaterials zu finden sind. Eine nahezu unveränderte Volumenbeständigkeit im Vergleich zum Zeitpunkt der Implantatinkorporation ist auffällig. Vereinzelt erscheint das Implantat peripher unscharf abgegrenzt mit scharfkantigen Ausläufern. Dort liegen

mehrkernige Riesenzellen, die eine geringe Degradation zu bewirken scheinen. Teilweise finden sich

Partikel des Kristalles in phagozytierenden Riesenzellen. Im Übergang vom Implantat zum Lagerbindegewebe erfolgt eine fibrotische Durchbauung der Porositäten im Sinne einer festen mesenchymalen Implantatintegration. Auf der Oberfläche des Implantates findet eine teilweise starke grenzschichtfreie Osteoidablagerung in Nähe zum präformierten Knochen statt, die nach zentripetal abnimmt und im Zentrum selbst nicht mehr nachweisbar ist (Abb.32).

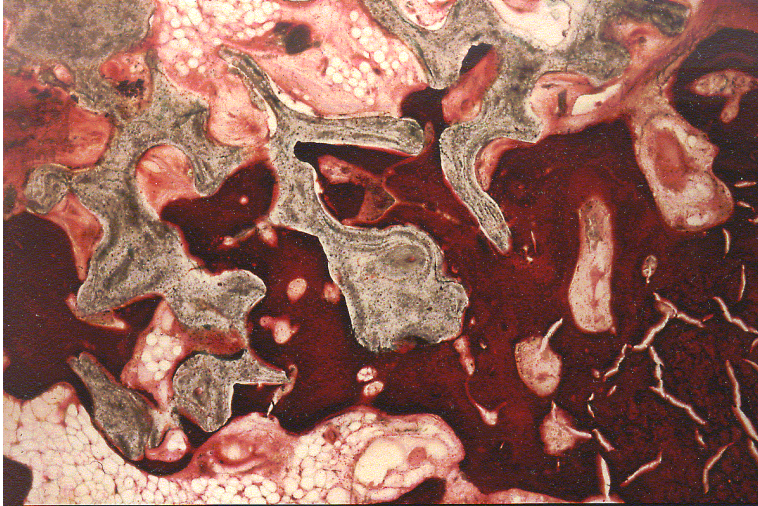


Abb. 32: Hydroxylapatitkeramik-Implantat in der Region des mentalen Unterkiefers bei Chinchilla-Bastard-Kaninchen 9 Monate postoperativ mit Zeichen eines grenzschichtfreien Implantat-Knochenverbundes, Osteoidbildung, Fettmarkanreicherung und diskreten Degradationszeichen peripherer Implantatanteile und bindegewebiger Porenauffüllung am Übergang Lagerknochen-Implantat (unentkalkter Mikrotomhartschnitt 7 μ m, Goldner, 30x)

Kleinste Implantatmaterialien sind losgelöst im angrenzenden Bindegewebe zu finden und zeigen die Zeichen zellulärer Abräumreaktionen, andere periphere Kristallanteile zeigen ungeformte Geröllbildungen mit Atopien bis in den präformierten Knochen hinein als Ausdruck der Osteokonduktion und -integration (Abb.33).

Eine zelluläre Aufschlüsselung des amorphen Implantatmaterials i.S. des Vorkommens knochenspezifischer Zellen findet sich nicht. In makrolakunären Arealen und Porositäten hat sich hämatopoetisches Fettmark gebildet, das Zeichen des fibrotischen Umbaus zeigt. Insgesamt ist das Hydroxylapatit sowohl knöchern durch Osteoidbildung und bindegewebige Einscheidung osteointegriert und kann nur peripher Zeichen der zellulären Aufschlüsselung durch Osteoklastenaktivität und Abräumreaktion aufweisen.

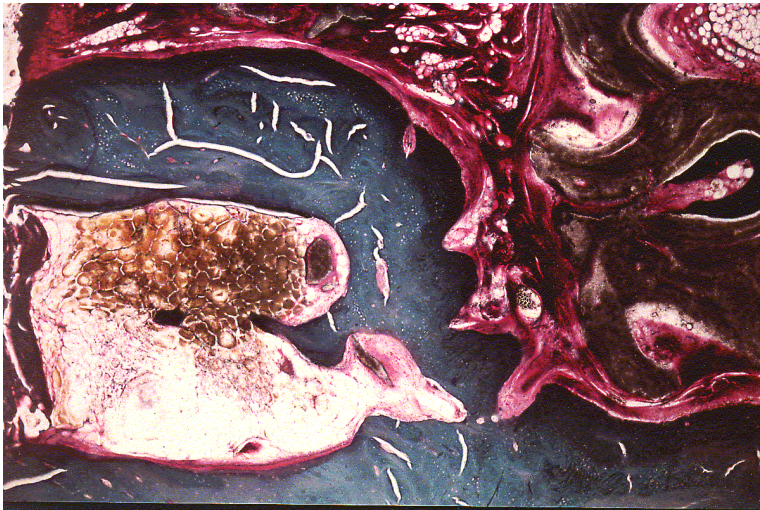


Abb. 33: Hydroxylapatitkeramik-Implantat in der Region des mentalen Unterkiefers bei Chinchilla-Bastard-Kaninchen 9 Monate postoperativ mit Zeichen eines grenzschichtfreien Implantat-Knochenverbundes, Fettmarkanreicherung mit bindegewebiger Degeneration und diskreten Degradationszeichen peripherer und partikulärer zentraler Implantatanteile. Bindegewebige Porenauffüllung mit randlicher Osteoidauflagerung. Wenige zelluläre Resorptionslakunen peripher (unentkalkter Mikrotomhartschnitt 11 μ m, Goldner, 75x)

4.3.3.4 Calciumcarbonat

Neun Monate nach der Implantation von Calciumcarbonat (Biocoral®) in die Calvaria zwischen Os frontale und Os parietale sind bei den meisten Tieren nahezu alle Phasen der Osteokonduktion zu finden. Reste des amorphen Implantates mit Mikro- und Makroporositäten finden sich neben Zonen irregulärer Knochenneubildung, Osteoidanreicherung sowie der fibrös-narbigen Überbrückung des Defektes. Diese wird in einem Maße beobachtet, das geringer ausfällt als die Dimensionierung des Implantates bei Inkorporation. Knöchern erschlossene Reste des makroskopisch erkennbaren Implantates erscheinen histologisch wie reifer, ruhender Knochen, mit konfluierenden, relativ breiten Trabekeln, bei spärlichem Vorhandensein knochenspezifischer Zellen (Abb.34).

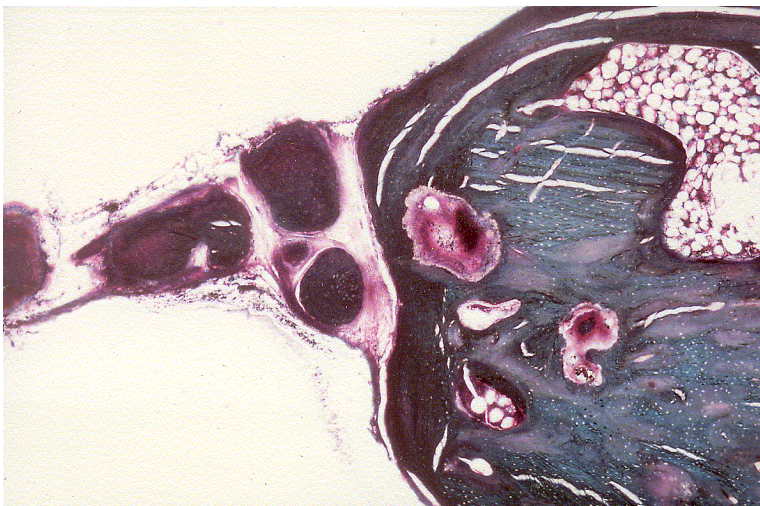


Abb. 34: Granuläres Calciumcarbonat-Implantat bei Chinchilla-Bastard-Kaninchen 9 Monate postoperativ in der Calvaria mit Zeichen einer knöchern-bindegewebigen Defektüberbrückung. Am Übergang vom Lagerknochen zum Implantat mit bindegewebiger Grenzzone. Einzelne Ossikel mit regulärer Knochenstruktur und Osteoidbildung. Knochenbildung ohne Zeichen der osteokonduktiven Implantatwirkung (unentkalkter Mikrotomhartschnitt, 8 μ m, Goldner, 30x).

Zentral findet sich hämatopoetisches Knochenmark. Andere Areale lassen sich durch den Wechsel von Zonen mit reifem Knochen mit denen heftiger Knochenneubildung charakterisieren. In letzteren finden sich durchgehende Osteoblastensäume, Osteoidbildung und eine reichliche Anzahl von Osteoklasten und Osteozyten im Sinne der Phase einer Osteoneogenese. Die Zonen mit Osteoidbildung sind häufiger in den Randbereichen der Defektregion, aber auch seltener zentral zu beobachten. Histologisch lassen sich in diesen Präparaten keine Entzündungszeichen nachweisen.

Die knöcherne Überbrückung des Defektes erfolgt mit einer soliden, amorphen Knochenplatte, deren Schichtdicke in etwa nur ein Drittel der Stärke des autochthonen Lagerknochens ausmacht. Die Reduzierung der Dicke erfolgt zumeist von seiten der externen Periostbedeckung, nicht von der intrakranialen Dura her. Histologisch erscheint die Knochenneubildung eher durch eine periostale Reaktion mit Induktion mesenchymaler Knochenbildungsprozesse ausgelöst zu sein, als durch eine Aufschlüsselung des Implantates vom Lagerknochen aus.

Der Übergang vom Implantat zum Lagerknochen ist ohne kennzeichnende Ausnahmen durch eine bindegewebige, kollagenfaserreiche Grenzschicht ausgezeichnet, die sich vom Rande her aus dem Periost wie eine taillenbildende Einschnürung zur Abkapselung des Implantates ausbildet und wie eine Pseudarthrose erscheint. Diese Syndesmosis zeigt Spaltbreiten um 120 µm. Hier kann eine vom Lagerknochen ausgehende Osteokonduktion nicht erkannt werden, wobei eine mesenchymale Einsprossung mit folgender vaskulärer Aufschlüsselung und zellulärer Differenzierung mesenchymaler Zellen vorstellbar erscheint. Das feingewebliche Bild läßt eher eine autark ablaufende Osteoneogenese ohne Zeichen einer Osteoinduktion vermuten, auch wenn dies aus dem Erscheinungsbild nicht nachweisbar ist (Abb.34,35).

Bei der Auswertung der Präparate mit dem Knochenersatzmaterial Calciumcarbonat finden sich im Vergleich der Versuchstiere die größten Varianzen, die sich im Grad der Knochenneubildung und dem Vorhandensein fibrös-narbigen Ersatzes äußern.



Abb. 35: Granuläres Calciumcarbonat-Implantat bei Chinchilla-Bastard-Kaninchen 9 Monate postoperativ in der Calvaria mit Zeichen einer irregulären knöchern-bindegewebigen Defektüberbrückung. Im Zentrum des Implantates amorphe Implantatanteile mit Zeichen der Degradation. Zahlreiche Ossikel mit regulärer Knochenstruktur und Osteoidbildung in grenzschichtfreiem Implantat-Knochen-Kontakt. Hämatopoetisches Fettmark und zelluläre Resorptionslakunen (unentkalkter Mikrotomhartschnitt, 6 μ m, Goldner, 75x).

4.3.3.5 DBM-neu

Bei der Inkorporation demineralisierter Knochenmatrix in einer erweiterten Extraktions- und Sterilisationsform in den Bereich der Occipitalkalotte zeigt sich 9 Monate post implantationem ein weitgehend knöcherner Ersatz des Defektbereiches in einem einheitlichen feingeweblichen Bild bei allen Tieren. Die inneren Dura- und äußeren Periostschichten sind in ihrer Integrität erhalten bzw. ohne Residuen wiederhergestellt. Im Bereich des periimplantären Lagerknochens findet sich eine regelrechte Dreischichtung des Knochens mit Tabula externa, Diploe und Tabula interna. Der neugebildete Knochen weist eine auffällige Volumen- und Strukturregularität auf, die gekennzeichnet ist durch irreguläre Knochenneubildung ohne Dreischichtung mit zahlreichen Spongiosabälkchen und zwischengeschalteten Kollagenfaserbündeln (Abb.36).

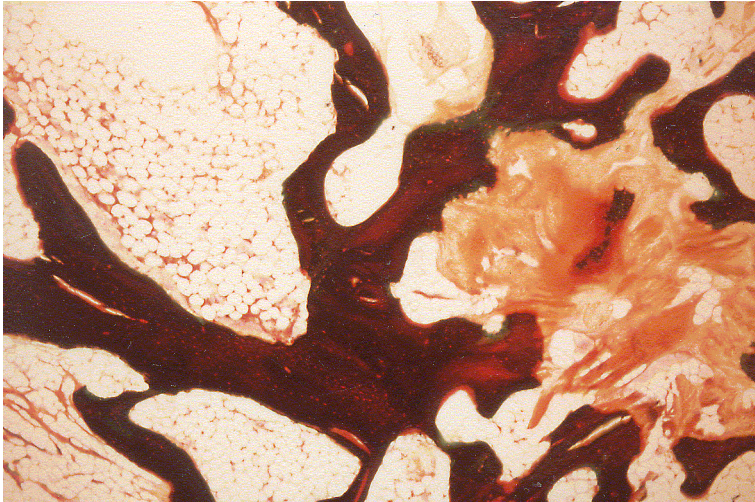


Abb. 36: Knochenbildung nach Implantation von DBM-neu in die Calvaria bei Chinchilla-Bastard-Kaninchen 9 Monate postoperativ. Knochentrabekel in wabenartiger Verbindung untereinander. Hämatopoetisches Fettmark. Knorpel- und Osteoidbildung. Eine knöcherne Schichtung der Kalotte mit Tabula ext., int. und Diploe wird bei vollständiger knöcherner Defektüberbrückung nicht gefunden (unentkalkter Mikrotomhartschnitt, 4 µm, Goldner, 30x).

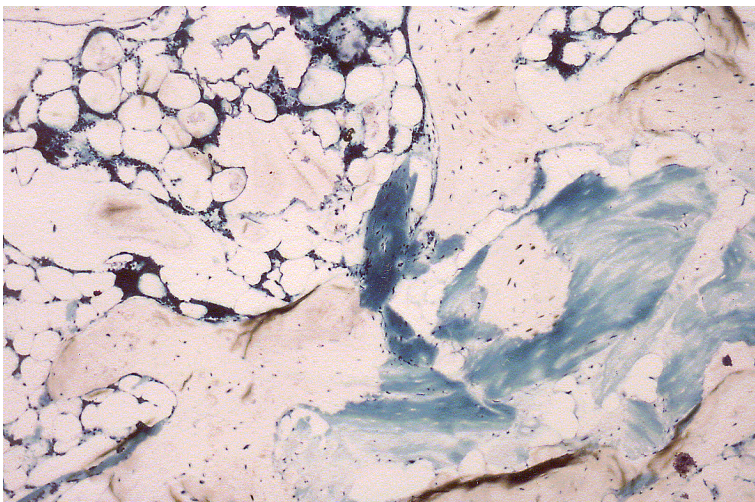


Abb. 37: Knochenbildung nach Implantation von DBM-neu in die Calvaria bei Chinchilla-Bastard-Kaninchen 9 Monate postoperativ. Knochentrabekel in wabenartiger Verbindung untereinander. Hämatopoetisches Fettmark. Knorpel- und Osteoidbildung. Deutliche Zeichen der desmalen und enchondralen Ossifikation als Ausdruck einer Osteoinduktion (unentkalkter Mikrotomhartschnitt, 4 µm, Giemsa, 75x).

Es besteht eine innige Verbindung zwischen autochthonem und neugebildetem Knochengewebe, ohne daß Übergangszonen i.S. des Osteomiespaltes erkennbar sind. Einzelne Osteoidbälkchen bis zu Spongiosabalken sind ohne Zusammenhang zur durchgehenden Knochenersatzschicht darstellbar ohne sind zweifelsohne autonom entstanden. In anderen Schichten des Implantatbereiches sind unterschiedliche Ausreifungen des neugebildeten Knochens erkennbar. Hier sind Osteoblastensäume mit Osteoidbildung, intraossäre Osteozyten und lakunär gelegene Osteoklasten vorhanden. Der Knochen weist die histologischen Zeichen des remodeling auf. Enchondrale Osteogenese und desmale Ossifikation mit autonom gebildeten Knochenanteilen lassen eine Osteoinduktion erkennen (Abb.37).

4.3.3.6 DBM-alt

Im Bereich der dünnen, meist kompakten und gering spongiösen ossa nasalia der Versuchstiere ist 9 Monate post implantationem eine nahezu einheitliche und komplette Restitution des knöchernen Defektes aufgetreten. Äußere periostale und innere Abdeckung des Defektareals mit Flimmerepithel lassen eine bindegewebige und epitheliale Ausheilung erkennen. Unregelmäßige konfluierende Spongiosabälkchen und Knorpelinseln füllen den Defekt durch enchondrale Ossifikation aus. Einzelne reife Knocheninseln lagern sich in die komplette Defektüberbrückung ein. Auf der periostalen Abdeckung lagern Schichten proliferationsaktiver Chondroblasten, die in den tiefer gelegenen Ebenen zu Osteozyten differenzieren und dort reichlich Osteoid ablagern. Im Knochen finden sich Osteozyten und Osteoblasten. Einzelne Osteoklasten gestalten Zonen knöcherner Umbauregionen. Die Reife des Knochengewebes nimmt von periostal beginnend zu, so daß tiefenwärts ausgereifter Knochen häufiger zu erkennen ist. Einzelne Inseln von Knochen ohne Konfluenz zur durchgehenden Knochenschicht beweisen eine Osteoinduktion durch das Implantatmaterial, wobei der Knochen enchondraler Genese ist (Abb.38,39).

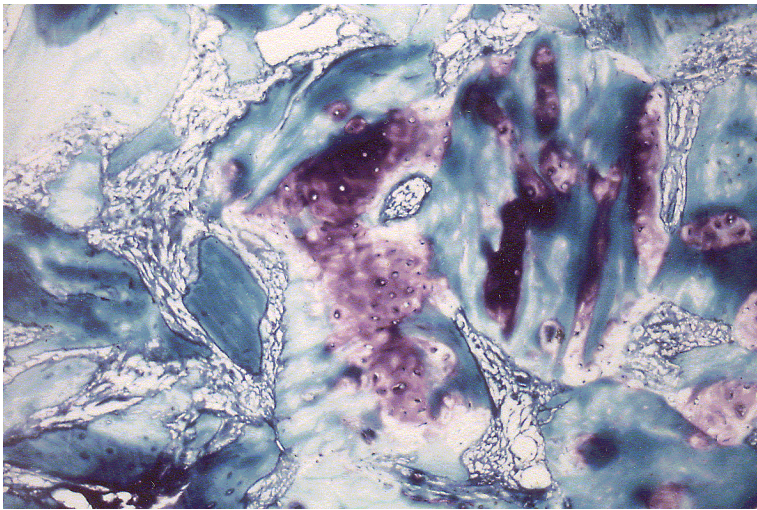


Abb. 38: Defektregion nach Implantation DBM-alt in die knöcherne Nasenpyramide bei Chinchilla-Bastard-Kaninchen 9 Monate postoperativ. Periostale Differenzierung mit breiter Knorpelzellschicht und Knorpel- und zentraler Osteoidbildung in nicht konfluierenden Inseln. Zeichen der Osteoinduktion (unentkalkter Mikrotomhartschnitt, 3µm, Giemsa, 75x)

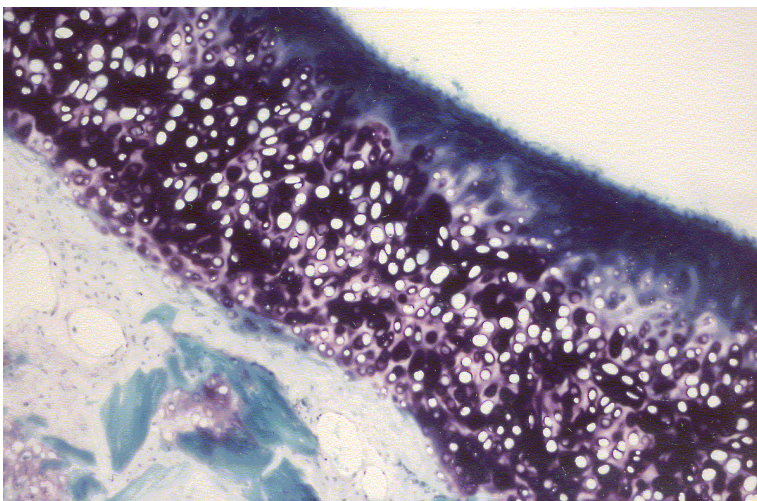


Abb. 39: Defektregion nach Implantation DBM-alt in die knöcherne Nasenpyramide bei Chinchilla-Bastard-Kaninchen 9 Monate postoperativ. Unverkalkter zellreicher Knorpel und Osteoidbildung in nicht konfluierenden Inseln im Defektzentrum. Zeichen der Osteoinduktion (unentkalkter Mikrotomhartschnitt, 5µm, Giemsa, 75x)

4.4 Diskussion

4.4.1 Methodenkritik

Die Dynamik des Aktivitätsverlaufes knöcherner Umbauprozesse nach der Implantation allogener Knochenersatzmaterialien und autogener Knochentransplantate ergibt sich aus der Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Ausgangssignalen und Änderungen im Verlaufe der Untersuchungen. Dazu wurden die Meßergebnisse der nuklearmedizinischen Untersuchungen doppelt normiert:

- auf den Wert der Knochenstoffwechselaktivität in der Halswirbelsäule (Referenzwert) und
- zweitens auf das präoperative Aktivitätsniveau (baseline).

Der doppelt normierte Meßwert drückt damit die Änderung des Knochenstoffwechsels gegenüber dem präoperativen Aktivitätsniveau und dem Verhältnis zur Aktivität in der Referenzregion aus. Bei den im folgenden angegebenen Prozentwerten handelt es sich um die Medianwerte aller über die gesamte Studie untersuchten Tiere. Der Medianwert wurde dem Mittelwert vorgezogen, weil bei den Messungen das Auftreten von kleineren oder größeren Werten gleich wahrscheinlich ist. Desweiteren wird der Medianwert durch weiter außerhalb liegende Werte nicht so stark beeinflusst wie der Mittelwert.

Das Tierversuchsmodell „Kaninchen“ ist durch bekanntermaßen geringgradige Dimensionierung der anatomischen Strukturen im Vergleich zu größeren Primaten einerseits und hohe Knochenstoffwechselaktivitäten andererseits ausgezeichnet. Aus diesem Grunde wurden in Anlehnung an andere Studien mit derselben Versuchsspezies knöcherne Defekte geschaffen, die sogenannte „critical size defects“ überschritten, d.h. die Verfälschung der Versuchsergebnisse durch spontane knöcherne Regenerationen ausschlossen. Solche Spontanrestitutionen werden in der Literatur mit unter 3 mm angegeben und konnten nachweisen, daß bei Leerlochversuchen trotz hoher Knochenformationsrate keine spontane knöcherne Durchbauung erfolgt, sondern lediglich eine knöcherne Verstärkung der Randstrukturen mit zentraler narbiger Restitution folgt (Katthagen u. Mittelmeier 1984; Merten et al. 1998). Die Defekte in diesem Modell lagen einheitlich für alle Regionen bei 10 x 10 mm Größe. Würde die Spontanheilung überwiegen, so müßte die Knochenheilung unabhängig von den unterschiedlichen Knochenersatzmaterialien immer ein vergleichbares quantitatives Ausmaß haben.

Der Versuch der Evaluierung der Dynamik der Stoffwechselprozesse des Knochens nach Manipulationen durch Implantat- und Transplantatinkorporationen läßt sich durch nuklearmedizinische, nicht jedoch durch röntgenologische diagnostische Verfahren objektivieren. Das Auflösungsvermögen solcher Verfahren ist gekennzeichnet durch die Anreicherung radioaktiver Tracer durch die Ankopplung an stoffwechselaktive vitale Osteoblasten. In Vorversuchen zum Auflösungsvermögen der Skelettszintigraphie zeigte sich, daß eine Signalveränderung auch durch kleiner dimensionierte Defekte bewirkt werden kann. Eine Verschärfung der Aussage wird durch die standardisierte Dimensionierung der knöchernen Defektgrößen und die Evaluierung durch eine zweidimensionale planare Szintigraphie und die zusätzliche dreidimensionale SPECT sowie unabhängig davon durch die Messung des Knochendichteverhaltens erreicht. Hierdurch sollte erreicht werden, daß der Anteil lagerspezifischer Dynamikbeeinflussungen zugunsten implantat- und defektspezifischer Signaländerungen verdrängt werden sollte. Die Lokalisationen der ROI (regions of interest), die das Vermessungsareal definieren, wurde durch drei unabhängige Untersucher bestimmt, um subjektive Verfälschungen zu minimieren. Dies entspricht einer in der Skelettszintigraphie üblichen Methodik.

Das Gewichtsverhalten der Versuchstiere bewährte sich als verlässlicher Parameter für gravierende Affektionen oder Infektionen. Die kombinierte Käfig-Bodenhaltung, in deren Verlauf sich bis auf den in der allgemeinen Methodik genannten Fall kein Kaninchen eine Verletzung zuzog, war problemlos praktikabel und erwies sich als tiergerecht. Somit können Verfälschungen der Aussage durch unkontrollierbare Änderungen des Grundumsatzes der Tiere nahezu ausgeschlossen werden.

Methodenkritisch muß angemerkt werden, daß die sechs Transplantations- bzw. Implantationsregionen eine unterschiedlich hohe Stoffwechselaktivität und unterschiedliche Typen des Lagerknochens aufweisen. Das ersatzstarke Lager des Kieferwinkels ließ a priori gegenüber

den anderen Regionen eine höhere Potenz der knöchernen Regeneration erwarten. Und so wurden Regionen physiologisch differenter Knochengrundstoffwechselaktivität betrachtet, jedoch zum einen durch doppelte Normierung szintigraphisch in ihrer absoluten Änderung der Aktivität und in Referenz zu einer Region der Wirbelsäule korreliert. Die histologische Qualität und Quantität des Endergebnisses der knöchernen Rekonstruktionen wurde unter Betrachtung der Kriterien der jeweiligen Lagerregion als Referenz bestimmt.

Die statistische Analyse der nuklearmedizinischen Ergebnisse bietet verlässliche Parameter für die Ergebnissinterpretation. In der Deskription histologischer Ergebnisse wird eine Gesamtaussage zu einzelnen Regionen und Implantatmaterialien getroffen, die bei der Einheitlichkeit der feingeweblichen Erscheinungsmuster und immunhistologischen Ergebnissen keine statistischen Analysen zuläßt. Lediglich die Korrelation der durch die Histologie gekennzeichneten Ergebnisse der Knochenumbauprozesse mit den nuklearmedizinischen Ergebnissen kann statistisch analysiert werden.

Die Frage der Übertragbarkeit tierexperimenteller Ergebnisse auf die Situation beim Menschen ist mit Einschränkungen zu befürworten. Aufgrund früherer Untersuchungen zur Osteoregeneration durch Knochenersatzmaterialien ist man in der Lage, die Leistungsparameter, die Vor- und Nachteile von einzelnen Knochensubstituten zu erkennen. Die durch Studien an Tieren gewonnenen Erkenntnisse werden heute als für den Menschen gültig anerkannt und haben sich bei der klinischen Anwendung der Implantate bestätigt, wenn auch beim Menschen und bei Tieren bezüglich der physiologisch differenten Aktivität des Knochenstoffwechsels Unterschiede bestehen. Die Grundaussagen dürfen als kongruent angesehen werden.

Es wird inauguriert, daß das Tiermodell und die gewählten Validierungsparameter geeignet sind, die Dynamik knöcherner Umbauprozesse nach der Implantation von Knochenersatzmaterialien und der Transplantation von autogenem Knochen zu objektivieren.

4.4.2 Diskussion der Ergebnisse

Die feingeweblichen Bestimmungen der Qualität und Quantität der Knochenbildung nach der Transplantation von autogenem Knochen und der Implantation verschiedener Knochenersatzmaterialien werden als das Ergebnis der biologischen Wirkungen der einzelnen Implantate und der Reaktion des Organismus auf die Implantation gewertet. Insofern kann eine Objektivierung der Dynamik der Knochenumbauprozesse nur im Zusammenhang mit dem erzielten Ergebnis der Knochenbildung oder Integration des Implantates gesehen werden. Bislang wurden viele Versuche unternommen, die biologischen Prozesse des Knochenstoffwechsels in ihrer zeitlichen Dynamik zu erfassen. Doch können terminierte Abbrüche von Versuchsmodellen, wie die Erfassung des Zustandes des Knochenumbaus zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach operativem Knochenersatz in ihrer Zusammenfassung lediglich Summationen von Ist-Zuständen erfassen. Es besteht wie bei vielen biologischen Modellen keine lückenlose Darstellbarkeit sich ändernder biologischer Zustände.

Auch mit Hilfe der Skelettszintigraphie können nur punktuell Aktivitätszustände vitaler knochenbildender Zellen, der Osteoblasten, des Lagergewebes und des neugebildeten Knochens sowie Anreicherungen des radioaktiven Tracers im Periost erfaßt werden. Diese Methode erlaubt jedoch mit ihrer hohen Sensitivität bei bekannter geringer Spezifität, Unterschiede in Bezug auf physiologisch differente Lagerregionen und verschiedenartige bioaktive Substanzen zu bestimmen.

Der einzig bekannte Versuch der szintigrafischen Validierung bioaktiver Knochenersatzmaterialien im Tiermodell ist mit einer Studie aus dem Jahre 1983 (Pfannenberger et al. 1983) unternommen worden.

Doch scheiterte dieser an der Tatsache, daß die Spontanregeneration defizient veränderten Knochens unbetrachtet blieb. Knochendefekte unterhalb eines Mindestmaßes (critical size defects) unterliegen der biologischen Selbstheilung und können somit keine Wertung der Wirkung von Knochenersatzmaterialien gewährleisten. Modelldefekte der vorliegenden Untersuchung wurden oberhalb der Größe spontan regenerierbarer Knochendefekte dimensioniert (10 x 10 mm) und liegen mit Sicherheit weit über dem Auflösungsvermögen verwendeter Dreikopf-Kollimatoren (7,5 mm).

Die Korrelation der Dynamik der Knochenumbauvorgänge erfolgt mit dem Ergebnis der Transplantation oder Implantation, dem gebildeten knöchernen Substitut. Die Betrachtung der Menge an gebildetem Ersatzknochen, die Qualität des Ersatzes in der histologischen Analyse und die Wege der Knochenneubildung lassen erst die szintigraphischen Ergebnisse deuten.

4.4.2.1 Nuklearmedizinische Untersuchungen

4.4.2.1.1 Knochenszintigraphie

Sind skelettszintigrafische Untersuchungen geeignet, zwischen den durch verschiedene Knochenersatzmaterialien ausgelösten Reaktionen differenzieren zu können? Sind die erkennbaren Effekte spezifische Knochenstoffwechselantworten auf die einzelnen Knochenersatzmaterialien oder sind sie bedingt durch die unterschiedlichen Grundaktivitäten der anatomisch und physiologisch differenten Regionen?

Es scheint bei der Betrachtung der Ergebnisse der nuklearmedizinischen Untersuchungen zwei Wochen postoperativ eine Gliederung der Knochenersatzmaterialien in zwei Gruppen zu bestehen (Tab.7), die entsprechend der Quantität der spezifischen Antwort und durch die Betrachtung des Lagertyps des Wirtsknochens bestimmt wird.

Tab. 7: Gliederung der Knochenersatzmaterialien anhand der Steigerung der Knochenstoffwechselaktivität zwei Wochen post operationem und des Lagertyps nach Lexer (1911) und Schwarz (1989)

Gruppe	Knochenersatzmaterial	Stoffwechselaktivitätssteigerung 2 Wo. post.op.	Lagertyp	
			ersatzschwach	ersatzstark
1	Autogenes, knöchernes Transplantat	123,0 %		+
	Cerasorb®	127,7 %		+
2.1	Biocoral®	61,7 %	+	
	Endobon®	69,7 %	+	
2.2	DBM-neu	45,8 %	+	
	DBM-alt	31,2 %	+	

Zur ersten Gruppe, charakterisiert durch eine massive Steigerung der Aktivität zwei Wochen postoperativ, gehören das autogene Transplantat und die β -Tricalciumphosphat-Keramik. Die zweite Gruppierung wird durch die anderen verwendeten Ersatzmaterialien, Hydroxylapatitkeramik, Calciumcarbonat und die osteoinduktiv wirksamen Implantate DBM-alt und DBM-neu gebildet. Die Aktivitätssteigerungen dieser Materialien rangieren nur zwischen 31% und 70%. Den Knochenersatzmaterialien der ersten Gruppe wird in anderen Untersuchungen ein verifizierbarer osteokonduktiver Effekt bestätigt (Holmes 1979, Holmes u. Hagler 1987, Rueger 1992). Das bedeutet, daß die Architektur dieser Materialien das Eindringen des reparierenden Blastems erlaubt und fördert. Dabei ist das autogene Transplantat dem β -Tricalciumphosphat bezüglich der maxiamlen osteokonduktiven Strecke überlegen (Rueger 1998). Das autogene Transplantat vermittelt zusätzlich einen osteostimulativen und einen osteoinduktiven Effekt. Die Osteostimulation beruht auf den parallel zur Revaskularisation des autogenen Transplantats ablaufenden frühzeitigen Resorptionsvorgängen.

Es kommt zur Freisetzung von vor allem lokal wirksamen Wachstumsfaktoren. Die angiokinetische Potenz dieser Faktoren bewirkt das Einsprossen von Kapillarschlingen, die den Antransport von

Zellen ermöglichen, die für den Wiederaufbau des Knochengewebes notwendig sind. Die chemotaktische Wirkung dieser Faktoren auf die zirkulierenden pluripotenten Stammzellen bewirkt die Anreicherung eines reagiblen Zellpools. Dieser stimulative Effekt ist auch auf lokal bereits vorhandene Präosteoblasten anzunehmen (Rueger 1998). Die β -Tricalciumphosphat-Keramik ist azellulär und frei von organischen Verbindungen, so daß durch eine Resorption keine osteostimulativ wirksamen Faktoren freigesetzt werden können.

Trotz der durch beide Knochenersatzmittel ausgelösten unterschiedlichen Effekte der Osteokonduktion (β -Tricalciumphosphat-Keramik) und der Osteostimulation, Osteoinduktion und Osteokonduktion (autogener Knochen) sind in den Zeitaktivitätskurven gleichartige Verläufe zu finden.

Darin zeigt sich, daß die nuklearmedizinischen Untersuchungen die überlegene Potenz des autogenen Transplantates nicht bestätigen können. Beide Aktivitätskurven verlaufen nahezu identisch. Folglich ist zumindest im ersatzstarken Lager Cerasorb® zum Knochenersatz geeignet.

Es ergibt sich die Frage nach der Eignung im ersatzschwachen Lager. Nuklearmedizinisch konnte keine spezifische Reaktion eines Knochenersatzmaterials erfaßt werden. Die dargestellten Knochenumbauvorgänge in dieser Region sind daher eine spezifische Leistung des ersatzstarken Lagers.

In der zweiten Gruppe der implantierten Knochenersatzmaterialien wird bezüglich des Verlaufes der Knochenstoffwechselaktivität eine stärkere Differenzierung zwischen den einzelnen Substanzen deutlich. Nach der Implantation einer Hydroxylapatitkeramik und einer Calciumcarbonatkeramik kam es zwei Wochen nach der Implantation zu einer vergleichbaren Steigerung der Knochenstoffwechselaktivität um ca. 62 % und 70 %. Die weiteren Untersuchungen über den Studienzeitraum ergaben einen fast parallelen, relativ gleichmäßig abfallenden Verlauf der Knochenstoffwechselaktivität. Für beide Knochenersatzmaterialien wird eine osteokonduktive Wirkung beschrieben. Während Biocoral® einer langsamen Ersatzresorption unterliegt, wird das Hydroxylapatitpräparat knöchern durchwachsen und nur zu einem sehr geringen Teil resorbiert. Beide Ersatzmaterialien sind azellulär und frei von organischen Verbindungen. Damit ist, wie beim Cerasorb®, die Freisetzung von osteostimulativ wirksamen Substanzen auszuschließen.

Zur zweiten Gruppe gehören außerdem die beiden Modifikationen der demineralisierten Knochenmatrix DBM-alt und DBM-neu. Die Implantation von DBM-alt ergab zwei Wochen post operationem eine Steigerung der Knochenstoffwechselaktivität um ca. 31 %, von DBM-neu um 46 %. Im weiteren Verlauf der Untersuchungen näherten sich die Meßwerte für die beiden Ersatzmaterialien immer weiter an und lagen neun Monate postoperativ bei 86 % bzw. 87 % niedriger als die präoperativ ermittelten Werte.

Im Gegensatz zu den anderen verwendeten Knochenersatzmaterialien bewirkt die Implantation von demineralisierter Knochenmatrix, bedingt durch die pulverförmige Konsistenz, keine osteokonduktiven Effekte. Hingegen werden ihr, wie dem autogenen Knochentransplantat, osteoinduktive Effekte bestätigt.

Bei einer reaktionsdeterminierten Gruppierung der Ersatzmaterialien in Bezug auf die spezifischen Transplantat- und Implantatlager (Tab.7) fällt auf, daß die Ersatzmaterialien der ersten Gruppe im Kieferwinkel eingesetzt wurden. Der Bereich des Kieferwinkels ist sicher als ersatzstarkes Lager anzusehen (Lexner 1911; Schwarz et al. 1991). Die Regionen beider Ersatzmaterialien reagieren auf die Transplantation bzw. Implantation des jeweiligen Stoffes nach zwei Wochen mit einem massiven Anstieg der Knochenstoffwechselaktivität. Die Untersuchungen nach drei Monaten ergaben einen rapiden Abfall und eine Angleichung des Aktivitätsniveaus an das Niveau der anderen Materialien. Sechs Monate nach dem operativen Eingriff liegt die Aktivität des Knochenstoffwechsels im Bereich der Ausgangswerte und sinkt in den nächsten drei Monaten unter diese ab. Durch die nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden ist nicht zu klären, ob die starke Aktivitätssteigerung zwei Wochen nach dem Eingriff durch die spezifische Lagergenese oder durch die spezifische Leistung des Ersatzmaterials bedingt ist.

Es ist durchaus möglich, daß der ähnliche Verlauf der Knochenstoffwechselaktivität der Ersatzmaterialien der ersten Gruppe eine spezifische Leistung des Lagergewebes ist. Demnach wäre es im ersatzstarken Lager nicht entscheidend, mit welchem Ersatzmaterial der Defekt versorgt wird. Wichtig scheint lediglich, daß das Ersatzmaterial die Mechanismen der Osteokonduktion ermöglicht, damit es später zu einer Osteoneogenese kommen kann.

Die Implantationslager der zweiten Gruppe gehören nach Lexer und Schwarz den ersatzschwachen Lagergeweben an. In allen vier Regionen ist eine Antwort auf die Implantation nachweisbar. Gegenüber der ersten Gruppe fällt sie jedoch geringer aus. Nachdem das Maximum des Aktivitätsniveaus zwei Wochen post operationem erreicht wurde, ergibt sich in dieser Gruppe ein kontinuierlicher Abfall bis zum Ende der Untersuchungen. Trotz vergleichbarer Lagertypen kommt es innerhalb der zweiten Gruppe zu einer weiteren Differenzierung in zwei Untergruppen (Tab.7). Die Stoffwechselaktivitätssteigerung zwei Wochen postoperativ von Biocoral® und Endobon® liegt zwischen 61 % und 70 %, die von DBM-alt und DBM-neu zwischen 31 % und 46 %.

Daraus läßt sich schließen, daß im ersatzschwachen Knochenlager auf jeden Fall die Implantatspezifität die Dynamik der Knochenumbauprozesse bestimmt, da sowohl die Implantatregion Mentum (Endobon®) und Kalotte (Biocoral®) sowie Nasenbein (DBM-alt) und Kalotte (DBM-neu) völlig differente Knochenstoffwechsel haben. Dieser Nachweis gelingt anhand der unterschiedlichen Grundaktivitäten. In der Reaktion nach der Implantation finden sich jedoch ähnliche Aktivitätsverläufe.

4.4.2.1.2 Osteodensitometrie

Die Osteodensitometrie ist eine diagnostische Methode, um absorptiometrische Veränderungen von Knochenmasse, -struktur und -mineralgehalt im Vergleich mit einem Referenzwert (mg Hydroxylapatit pro ml) und einer Referenzregion des Körpers (Wirbelkörper) zu erfassen (Kalender 1992).

In der Gesamtbetrachtung der osteodensitometrischen Untersuchungen scheinen die Veränderungen, die bedingt sind durch den Dichtesprung infolge von Osteotomien und anschließender Defektrekonstruktion durch verschiedene Knochenersatzmaterialien, sich statistisch selten signifikant voneinander zu unterscheiden. Allenfalls sind statistisch signifikante Abfälle der Knochendichtewerte im Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit den ersten postoperativen Werten und in der Folge Trends der Änderungen der Knochendichtewerte zu verzeichnen. Somit ist diese Untersuchung bei hoher Sensitivität durch eine geringe Spezifität der Diskriminierung strukturell und chemisch differenter Knochenersatzmaterialien gekennzeichnet. Die Impedanzsprünge im Vergleich der prä- und der postoperativen Werte zum einen und der postoperativen Werte zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten zum anderen sind geringer ausgeprägt als die Messungen der Dynamik in den skelettszintigrafischen Untersuchungen.

In der Region der Transplantation eines autogenen Knochentransplantates kam es in der ersten postoperativen Messung zu keinem signifikanten Abfall der Knochendichte. Der Abfall der Werte in der Folge drei und sechs Monate post transplantationem war signifikant gesichert. Dies ist in Anbetracht der bekannten Phänomene des Einbaus von Knochentransplantaten erklärbar mit der Funktion als Leitschiene und dem späteren Einsetzen zellulärer Differenzierungsmechanismen und der physiologischen Remodellierung des Transplantates, in deren Folge nach Abbau der Knochen trabekel neuer, funktionell ausgerichteter Knochen aufgebaut wird. In diesem Sinne ist dann 9 Monate postoperativ ein Anstieg der Knochendichte zu werten, der einerseits Ausdruck einer knöchernen Überbrückung des Defektes ist (Anstieg der Knochendichte), andererseits aber nicht das Gesamtvolumen des präoperativen Niveaus erreicht (Knochendichte nach 9 Monaten unterhalb des Ausgangsniveaus).

Die Dynamik der Osteodensitometrie im Verlauf der Untersuchungen über einen Zeitraum von neun Monaten spiegelt sowohl die Arten der Knochenneubildung wider (Osteokonduktion, Osteoinduktion, Remodeling), als auch das Maß der Knochenneubildung (Volumendimension der Defektrekonstruktion). Dies geschieht jedoch mit geringer Spezifität und läßt sich in der Exaktheit der Methode statistisch unzureichend sichern.

Nach der Implantation einer phasenreinen β -Tricalciumphosphatkeramik in den Bereich des Kieferwinkels kam es unmittelbar postoperativ zu einer statistisch nicht signifikanten Erhöhung der Knochendichte im Vergleich mit den Ausgangswerten. Dies läßt vermuten, daß im ROI-Fenster eine höhere Knochendichte als die des autochthonen unversehrten Knochens vorliegt. Auch wenn in der Keramik ein Ca-P- Verhältnis von 1 : 3 identisch dem im spongiösen Knochen vorliegt, so dominiert

bei dem keramischen Implantat eine höhere Dichte mineralischer Anteile, die durch die Osteodensitometrie nachgewiesen werden kann. In der Folge der Untersuchungen reduziert sich die Dichte nicht signifikant, so daß tendenziell die Degradation des Implantatmaterials (Resorption) mit einer Zunahme mesenchymaler Gewebe in der Implantatregion widerspiegelt wird. Der weitere Abfall der Knochendichte neun Monate post implantationem stabilisiert sich auf einem Niveau, das unterhalb der Dichte vor der Implantation liegt. Es hat sich, ohne statistische Beweisbarkeit, eine Konsolidierung der Resorption des Implantates und der simultanen Bildung umgebenden Knochens im Sinne des histologisch nachweisbaren Gleichgewichtes von persistierenden Keramikanteilen und aufgewachsenem Knochen eingestellt.

Hydroxylapatitkeramik wurde als makroporöses Material in gleicher Dimension wie der geschaffene Defekt in den Unterkiefer der Versuchstiere implantiert. Die Knochendichte sank postoperativ statistisch signifikant unter das Ausgangsniveau des unveränderten Knochens. Die mineralische Dichte und Masse an Mineral wird damit absorptiometrisch geringer gewertet, als sie bei Knochen nachgewiesen werden kann. In den folgenden, zeitlich verzögerten Untersuchungen tritt kein weiterer Abfall mehr ein. Neun Monate post implantationem steigt die Knochendichte, statistisch nicht signifikant im Vergleich zur Messung 6 Monate postoperativ, gering an. Die geringe Resorbierbarkeit der Hydroxylapatitkeramik hat histologisch nachweisbar ein Gleichgewicht mit dem appositionellen Aufwachsen von neuem Knochen auf die Keramikoberfläche gefunden. Diese Interpretation kann osteodensitometrisch statistisch nicht belegt werden und muß damit hypothetisch bleiben.

Die osteodensitometrischen Untersuchungen der resorbierbaren Calciumcarbonat-Keramik zeigen die gleichen Effekte wie beide anderen keramischen Materialien. Tendenziell fallen die Werte postoperativ ab und sprechen für eine geringere mineralische Dichte oder Masse an absorbierendem Material im Vergleich mit präexistentem ortsständigem Knochen. Erst im Verlauf der letzten Untersuchungen kommt es zu einer Zunahme der Knochendichte, die mit der Entstehung von neuem Knochen und der Persistenz von Keramikmaterial verbunden sein dürfte. Der Implantat-Knochen-Verbund hat geringe Volumina und damit ein geringeres Absorptionsvermögen als der präoperativ vorhandene Knochen. Diese Aussagen sind bei fehlender statistischer Belegbarkeit hypothetisch und schränken die Spezifität der Osteodensitometrie für verschiedene keramische Implantatmaterialien weiter ein.

Trotz verschiedener anatomischer Regionen des Körpers waren bei beiden osteoinduktiven Ersatzmaterialien die Verläufe der osteodensitometrischen Untersuchungen nahezu identisch. Die Dynamik nach der Implantation demineralisierter Knochenmatrixextrakte unterschied sich deutlich von der keramischer, also osteokonduktiver Knochenersatzmittel.

Nach statistisch signifikanten Abfällen der ersten postoperativen Messung trat eine weitere Reduktion der Knochendichte mit einem beweisbaren Anstieg in der Untersuchung 9 Monate postoperativ ein. Insgesamt blieben jedoch die absoluten Werte der Knochendichte mit 83,71% (DBM-neu) bzw. 80,93% (DBM-alt) signifikant unter den Ausgangsmeßwerten. Der im Vergleich zu den keramischen Materialien starke Abfall unmittelbar postoperativ ist auf das Fehlen mineralischer Bestandteile in der DBM zurückzuführen. Erst im Verlauf der Untersuchungszeit entsteht infolge der osteoinduktiven Prozesse neuer Knochen. Nach dem Knocheninduktionssassay knochenbildender Proteinkomplexe (BMP), die hauptsächlich Bestandteil der Knochenmatrixextrakte sind, wird zwischen dem 12. und 18. Tag nach der Implantation nicht mineralisierter Knorpel abgebaut, erste Osteoblasten und Osteoklasten differenzieren aus mesenchymalen Stammzellen und erst danach erfolgt die Mineralsalzeinlagerung mit späterer Ossikel- und Knochenmarkbildung (Cunningham u. Reddi 1992).

In der Gesamtbetrachtung der Knochendichteuntersuchungen muß diese Methode als unspezifisch zur Erfassung der Dynamik von Knochenstoffwechselprozessen nach der Transplantation autogenen Knochens oder der Implantation von Knochenersatzmaterialien gewertet werden. Es gelingt eine Diskriminierung von Unterschieden in den osteodensitometrischen Verläufen im Vergleich osteokonduktiver keramischer Knochenersatzmaterialien und denen nicht keramischer Struktur im Sinne der verwendeten osteoinduktiven Knochenmatrixextrakte. Damit wird der Prozeß der Knochenneubildung durch Osteokonduktion oder Osteoinduktion erfaßt, nicht jedoch die Unterscheidung einzelner chemisch und morphologisch differenter keramischer Materialien. Der statistisch signifikante Abfall der Knochendichte postoperativ bei den nicht-mineralischen Implantaten ist auf das Fehlen strahlenabsorbierender Ca-P-Verbindungen zurückzuführen. Erst im

Verläufe der Untersuchungen 3 Monate postoperativ zeichnet sich ein Anstieg der Knochendichte ab, die Ausdruck der Osteoid- und Lamellenknochenbildung ist.

Die Osteodensitometrie erfaßt damit keine Lagerspezifität, sondern knöcherne Strukturen, die sich anatomisch durch ihre Masse an Knochen unterscheiden. Die Methode ist begrenzt in der Lage, die Spezifitäten von Knochenersatzmaterialien widerzuspiegeln.

4.4.2.2 Histologische Untersuchungen

Die histologisch bestimmbaren qualitativen und quantitativen Merkmale der Knochenneubildung infolge der Transplantation von autogenem Knochen bzw. der Implantation verschiedener Knochenersatzmaterialien werden als das Ergebnis der biologischen Wirkung der einzelnen Implantate und der Reaktion des Organismus auf die Implantation gewertet. Die Ergebnisse der knochenszintigraphischen Untersuchungen zur Darstellung der Dynamik der Knochenumbauprozesse können nur im Zusammenhang mit den erzielten histologischen Ergebnissen bezüglich der Integration des Implantates sowie der Knochenneubildung betrachtet werden.

In der vorliegenden Arbeit wird die unbeeinflusste, nur physiologischen Mechanismen unterliegende, Heilung von Knochendefekten analog zur internationalen Literatur „Osteoreparation“ genannt. Erzielt eine implantierte Substanz eine fördernde Wirkung auf die Osteoreparation, d.h. sie evoziert die Bildung von Knochengewebe über dieses physiologische Maß hinaus, dann wird der durch sie ausgelöste Prozeß als „Osteostimulation“ bezeichnet. Der Begriff „Osteoinduktion“ wird streng nach international gültiger Definition gebraucht und bezeichnet den Vorgang der Auslösung eines Wachstums- oder Differenzierungsprozesses an einer bestimmten Zelle oder Zellgruppe durch andere Zellen oder Zellgruppen bzw. durch einen exogenen Reiz (Thiele 1985).

Frischer, autogener Knochen stellt das effektivste und klinisch erfolgreichste Knochenersatzmaterial dar, den Gold-Standard, an dem sich andere Substitute messen lassen müssen. Der Nachweis regelrechter knöcherner Strukturen, die sich vom präformierten Lagerknochen in ihrer trabekulären Struktur und Schichtung mit Ausbildung von kompakten peripheren Lamellen mit zentraler Spongiosamorphologie nicht unterscheiden, läßt das Ergebnis des knöchernen Ersatzes als vollständige Restitution bewerten. Lediglich das Ausmaß an funktionell ausgerichtetem Knochen läßt die Region der Transplantation erkennen. Hier findet sich eine Reduktion der Knochenstärke um bis zu 20 % im Vergleich zur Ausgangsdimension. Die Übergänge zum Lagerknochen sind grenzschichtfrei mit wiederhergestellter Kontinuität der periostalen Bedeckung gestaltet. Umgebende muskuläre und Bindegewebsschichten weisen Zeichen der Kondensation und Narbenbildung auf. Das histologische Bild zeigt alle vier im folgenden erläuterten Phänomene der Knochenneubildung, welche eine Osteoreparation ermöglichen bzw. fördern.

Osteokonduktion:

Unter Osteokonduktion wird die dreidimensionale Ausbildung von neuem Knochen an einem als Leitschiene oder Gerüst wirkenden Transplantat oder Implantat verstanden. Die weitmaschige Spongiosaarchitektur des transplantierten Knochens ist dem Vordringen des reparierenden Blastems von zentrifugal nach zentripetal dienlich und unterstützt die Durchbauung des Transplantates durch neu entstandenen, vaskularisierten, trabekulären Knochen. Dieser positive Einfluß der Transplantatstruktur erklärt sich aus der Revaskularisationsgeschwindigkeit. In der Literatur wird beschrieben, daß man feingeweblich bereits nach einer Woche im gesamten Spongiosatransplantat Umbauvorgänge in Form von Osteoblasten- und Osteoklastentätigkeit beobachten kann, die sich auf der Oberfläche der einzelnen Bälkchen vollziehen (Schweiberer et al. 1981). Daneben sieht man zwischen einzelnen Bälkchen zahlreiche Geflechtknochen, der engen Kontakt zu den Gefäßen behält und von dort aus ein Gerüst aufbaut. Vier Wochen post transplantationem beginnt der Umbau zu einem ungeordneten Havers'schen System. Zwischen der achten und zwölften Woche wird dann in Form des *remodeling* das neue Knochengerüst einer trajektorialen, der Lagerfunktion allmählich angepaßten Architektur umgestaltet. Parallel zum Umbau im Transplantat vollziehen sich Umbauvorgänge im Lagerknochen. Diese führen schließlich zur Verschweißung zwischen Lagerknochen und ehemaligem Transplantat (Schweiberer et al. 1986). Die endgültige Struktur des Knochens wird erst durch den Abbau des Transplantates mit lokaler remodellierender Knochenneubildung möglich (Aldinger et al. 1991).

Zellvermittelte Osteogenese:

Ein weiterer unbestrittener Vorteil des autogenen Knochentransplantates liegt in der Möglichkeit des Verpflanzens vitaler, knochenbildender Zellen. Dabei werden Osteoblasten und ihre Vorläuferzellen auf die Defektregion übertragen. Durch Markierung mit radioaktiven Substanzen konnte das Überleben und die Proliferation osteoblastischer Zellen eindeutig nachgewiesen werden (Ray u. Sabet 1963). Dabei ist wichtig, daß die Osteozyten klar von den Osteoblasten und ihren Vorstufen unterschieden werden. Osteozyten sind funktionell determiniert, ihre Entwicklung ist beendet und sie sind nicht mehr teilungsfähig. Sie sind in ihre Knochenhöhlen eingeschlossen und gehen bei Transplantationen immer zugrunde. Für die zellvermittelte Osteogenese sind allein das osteogenetische Keimgewebe, die Präosteoblasten und Osteoblasten wichtig. Diese lagern sich immer in der Nähe von Gefäßen auf der Oberfläche von Knochenbälkchen an, befinden sich in den Havers'schen Kanälen sowie in den spongiösen Zwischenräumen in engem Kontakt zum Gefäßsystem. Außer Frage steht, daß das dem Transplantat anhaftende osteoblastische Keimgewebe besonders in der Frühphase der Transplantation für die erste Kontaktnahme zum Transplantatlager außerordentlich wichtig ist und zum Erfolg einer Transplantation beiträgt. Die Zellen beginnen sich bereits in den ersten Stunden nach der Transplantation zu teilen und Grundsubstanz abzusondern. Gleichzeitig erfolgt der zelluläre und enzymatische Abbau der transplantierten Knochengrundsubstanz, wodurch die überpflanzten Osteoblasten vermehrt zur Zellteilung stimuliert und pluripotente Mesenchymzellen zu Osteoblasten geformt werden. Damit beginnt die initiale Verschweißung des Transplantates mit dem Lager (Schweiberer et al. 1981).

Osteostimulation:

Die Osteoreparation wird durch das autogene Transplantat für einen unbehandelten Defekt über das physiologische Maß hinaus gesteigert. Dieser osteostimulative Effekt wird durch die Freisetzung von in der transplantierten Knochenmatrix enthaltenen, vor allem lokal auto- und parakrin wirkenden, Wachstumsfaktoren bewirkt. Der eingebrachte autogene Knochen wird durch Monozyten bzw. Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen und Osteoklasten frühzeitig resorbiert. Dadurch erfolgt die Freisetzung der oben genannten Faktoren. Die eigentliche Stimulation bewirken pluripotente, kompetente, indeterminierte und ortsständige Zellen sowie zusätzlich determinierte, ortsständige Progenitorzellen und Osteoblasten (Rueger 1992). Die freigesetzten Faktoren führen durch ihre angiokinetische Wirksamkeit zu einem Einsprossen von Kapillarschlingen und unterstützen demzufolge den osteokonduktiven Effekt. Erst diese Vaskularisation ermöglicht den Antransport von Zellen, die für den Wiederaufbau des Knochengewebes notwendig sind. Durch die chemotaktische Wirkung der freigesetzten Faktoren auf zirkulierende, pluripotente Zellen, die über die eingesprossenen Kapillaren bis zu der Defektregion vordringen und dort aus den Gefäßen austreten, wird am Transplantationsort ein reagibler Zellpool angereichert. Unter dem Einfluß der Faktoren proliferieren und differenzieren diese Zellen und werden zur Knochenformation angeregt. Fibroblasten und Präosteoblasten differenzieren zu Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten, die sich am Auf- und Umbau des Knochens beteiligen und histologisch nachweisbar sind. Durch die Bereitstellung der für die Knochenformation notwendigen Zellen entsteht neuer, vitaler, trabekulär aufgebauter Knochen. Dieser überbrückt von den Defektträgern ausgehend die Grenzen zwischen vitalem, autochthonem Gewebe und dem eingebrachten autogenen Transplantat. Der neugebildete Knochen lagert sich dabei im gesamten Transplantat auf den nicht resorbierten, nicht vaskularisierten, avitalen Knochenbälkchen ab (*creeping substitution*). Erst durch das später einsetzende *remodeling* werden die im Rahmen der *creeping substitution* entstandenen Trabekel wieder abgebaut und mit ihnen der darunter liegende avitale Transplantatknochen. Insgesamt führt das *remodeling* zur Entstehung eines osteonal aufgebauten Knochens, dessen trajektorielle Strukturierung dann vor allem eine Folge einwirkender Kräfte in der nachfolgenden Zeit ist.

Osteoinduktion:

Letztendlich findet auch ein osteoinduktiver Prozeß im autogenen Transplantat statt, der als einziger eine histologisch nachweisbare kontinuierliche knöcherne Neubildung, auch fernab vom Wirtslager, erklärt. Die Reparation erfolgt nicht aus dem umgebenden Knochen und so muß man davon ausgehen, daß die zu beobachtende Osteoreparation auch durch die Wirkung der in der Knochenmatrix des Transplantates enthaltenen Proteine auf die peritransplantären Weichgewebe vermittelt wird und auch im ersatzschwachen Lager (Muskulatur, bindegewebige Narbe) eine Knochenbildung induziert (Lexer 1911, Urist 1965).

Auch wenn es möglich ist, die Osteoreparation des knöchernen Defekts in voneinander abgegrenzte

Phasen einzuteilen, muß der Gesamtprozeß als ein Kontinuum von Reaktionen und Abläufen betrachtet werden. Die Ereignisse aus den verschiedenen Phasen treten nebeneinander auf.

Das Ergebnis der Knochenneubildung ist eine brückenartige Rekonstruktion des knöchernen Defektes, bleibt aber im vorgegebenen Versuchsansatz hinter dem Volumen des vorbestehenden Lagerknochens zurück. Resorptive Prozesse im Transplantat bilden auch neun Monate nach der Transplantation von autogenem Knochen einen größeren Anteil am Knochenumbau als solche der Osteoneogenese. Die Rekonstruktion knöcherner Defekte durch autogene Knochentransplantate läßt nach neun Monaten im Tierversuchsmodell eine vollständige Restitution mit trabekulär ausgerichteten Knochen resultieren. Damit ist das autogene Transplantat, wie bereits beschrieben, als Referenzstandard der Knochenersatzmaterialien anzusehen.

Eine Eigenschaft der verwendeten β -Tricalciumphosphatkeramik Cerasorb® ist der gute, meßbare, osteokonduktive Effekt, der durch die Untersuchung bestätigt wurde. Doch ist die maximale osteokonduktive Strecke wesentlich kleiner als die, die durch ein autogenes knöchernes Transplantat zu erreichen ist. Obwohl Cerasorb® in ein ersatzstarkes Lager implantiert worden war, sproß regelmäßig nur Bindegewebe bis in das Defektzentrum vor und füllte dieses auf. Der im Defekt sich neu bildende Knochen blieb auf die Implantatperipherie beschränkt, so daß das im Implantatzentrum liegende Knochenersatzmaterial nicht vom reparierenden Blastem erreicht wurde. Die Untersuchungsergebnisse zeigen in keinem Fall eine vollständige Restitution des Defekts. Möglicherweise aufgrund von Material-, aber auch bedingt durch Lagereigenschaften, entwickelt sich trajektoriieller Knochen nur an der Peripherie der eingebrachten Keramik. Es ist möglich, daß nur diejenigen Granula in das knöcherne Gerüst einbezogen werden, die für den mechanischen Kraftfluß über den Defekt notwendig sind (Rueger 1992). Eine andere Ursache für die ausbleibende Knochenbildung im Zentrum der Keramik ist möglicherweise eine schlechtere Vaskularität in Verbindung mit dem verminderten Antransport potentiell knochenbildungsfähiger Zellen. Auch kann die schnelle Auffüllung der Areale durch Bindegewebe, das das Einwachsen von Knochengewebe zu einem späteren Zeitpunkt verhindert, eine Erklärung sein (Rueger 1998). In Bezug auf den osteokonduktiven Effekt ist Cerasorb® nicht als Alternative zum freien autogenen Transplantat zu betrachten.

Die Angaben des Herstellers in der Produktinformation bezüglich der Biokompatibilität gegenüber Knochen können bestätigt werden (Heide 1995). Die histologischen und immunhistochemischen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen keine Anzeichen von Gewebereaktionen i.S. einer Entzündung, einer bindegewebigen Abkapselung oder einer Fremdkörperreaktion auf. In der oben genannten Information wird die Resorbierbarkeit, mit einer der Knochenneubildung angepaßten Resorptionsrate, als ein wesentliches positives Merkmal von Cerasorb® genannt. Die Resorptionszeit wird mit sechs bis zwölf Monaten angegeben. In den vorliegenden histologischen Präparaten finden sich neun Monate post implantationem sowohl extra- als auch intraossäre Keramikgranula, die sich in einem unterschiedlichen Grad der biologischen Degradation befinden. Die bindegewebig eingeschiedenen extraossären Granula zeigen keine Zeichen der Lösung. Aufgrund ihrer Zusammensetzung und ihrer Kristallstruktur gelten Tricalciumphosphate als löslich und resorbierbar. Ihr Abbau erfolgt über physiko-chemische Degradationsprozesse und über eine von Monozyten bzw. Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen und möglicherweise von Osteoklasten getragene Resorption. Außerdem kann die Knochenneubildung hinter der Resorption des Implantates zurückbleiben. In dieser Untersuchung zeigt sich dies anhand des Volumens der Knochenneubildung, die geringer ist als die Dimensionierung des Implantates bei Inkorporation. Es ist ebenfalls möglich, daß die vollständige Resorption nach der Implantation ausbleibt, so daß Reste der β -Tricalcium-phosphatkeramik noch nach Jahren morphologisch nachweisbar bleiben (Rueger 1996). Die mittlere Geschwindigkeit der Knochenneubildung beim Menschen wurde mit der durchschnittlichen Resorptionsgeschwindigkeit von β -Tricalciumphosphatkeramiken verglichen und festgestellt, daß die Resorption deutlich langsamer verläuft (Siebert et al. 1986, Reif et al. 1998). Dies widerspricht den vorliegenden Beobachtungen. Die Untersuchungsergebnisse, die dem Cerasorb® eine vollständige Resorbierbarkeit bei simultaner Knochenneubildung unterstellen, können in der vorliegenden Studie ebenfalls nicht bestätigt werden (Heide et al. 1979, Heide, 1995).

Aufgrund des Syntheseprozesses von Cerasorb® können keinerlei organische Verbindungen enthalten sein. Die Keramik kann somit keine osteostimulativen Effekte im oben genannten Sinne bewirken, da diese nur über auf zellulärer Ebene wirksame Mediatoren erzielt werden können. Somit ist eine angiogenetische Wirkung und damit eine verbesserte Aufschlüsselung des synthetischen, anorganischen Materials durch einwachsende Kapillarschlingen nicht zu erwarten. Die Untersuchungsergebnisse anderer Versuche stimmen diesbezüglich mit den vorliegenden überein.

(Rueger 1998). Dennoch resultiert die Implantation von β -Tricalciumphosphatkeramik in knöchernen Defekte in einem meßbaren osteostimulativen Effekt, der jedoch ausschließlich auf den osteokonduktiven Materialeigenschaften der Keramik sowie ihrer morphologisch-chemischen Struktur beruht. Das im Vergleich zum Knochen identische Kalzium-Phosphat-Verhältnis läßt das direkte Aufwachsen von neugebildetem Knochen zu.

Eine Osteoinduktion im Sinne der oben genannten Definition ist gleichfalls nicht möglich. Dies bedeutet, daß beim Auffüllen von langstreckigen Defekten eine multifokale Knochenentstehung im Implantat unwahrscheinlich ist.

Im Ergebnis der Implantation entsteht ein fester Knochen-Implantat-Verbund. Trotz einer vollständigen knöchernen Integration muß die Substanz wegen fehlender knöcherner Remodellierung bei Persistenz eines Anteils des Implantatmaterials mit Einschränkungen als grundsätzlich resorbierbar deklariert werden. Im Gegensatz zu tierexperimentellen Aussagen, bei denen nach zwölf Monaten eine vollständige Resorption mit nahezu regelrechter, funktionell ausgerichteter Knochenarchitektur resultiert, können diese Ergebnisse aus den vorliegenden Untersuchungen nicht gefolgert werden (Heide et al. 1979). Aus den histologischen Ergebnissen kann eine langzeitstabile Keramik im teilbelasteten Knochen durch Ausbleiben eines *remodeling* nicht zu einer trabekulären Spongiosaarchitektur umgebaut werden und ist demzufolge ungenügend in der Lage, auf funktionelle biomechanische Belastungen adäquat zu reagieren.

Perspektivisch könnte sich eine Eignung dieses keramischen Ersatzmaterials als Träger für die unterschiedlichen Wachstumsfaktoren und Zytokine mit ihren differenten Funktionen und Angriffspunkten herausbilden (Rueger 1996).

Die Untersuchungen zeigen in Übereinstimmung mit anderen Autoren, daß der Einfluß der verwendeten Hydroxylapatitkeramik Endobon® auf die knöcherne Durchbauung von Defekten nur im Sinne einer Leitschiene-funktion (Osteokonduktion) für den vom Defektrand einsprossenden Knochen zu sehen ist (Fischer-Brandies 1986; Merten et al. 1993, Feifel et al. 1994). Im Gegensatz zu Arbeiten von Dingeldein oder Walz konnte kein Einwachsen von Knochen bis in das Zentrum der Keramik festgestellt werden, das durch das weit offene interkonnektierende Porensystem der Keramik gefördert werden soll (Dingeldein et al. 1994; Walz et al. 1994).

Die histologischen Ergebnisse dieser Studie bestätigen neben der bekannten Biokompatibilität aufgrund der weitgehend mit Knochenmineral identischen Zusammensetzung die Osteokonduktivität von makroporösem Hydroxylapatit. Die knöcherne Integration erfolgte jedoch nur in den Randzonen mit engem Kontakt von Keramik und Knochen. Die einzelnen Keramiktrabekel wurden randständig, lamellenförmig von neugebildetem Knochen überzogen. Neun Monate nach der Implantation zeigte sich, daß die Hydroxylapatitkeramik in den Randzonen mit innigem Knochenkontakt knöchern integriert, in anderen Arealen jedoch nur bindegewebig durchwachsen war, wobei die Form und Struktur des Blockes erhalten blieb. Im Zentrum der Keramik fanden sich bindegewebsfreie Areale, so daß eine knöcherne Durchbauung der Osteotomie-region bzw. die Entstehung eines vollständigen osteoimplantären Verbundes nicht zu beobachten sind. Die porösen Räume sind teilweise mit Fettmark gefüllt.

In Bezug auf ihre Abbaubarkeit unterscheiden sich die Calciumphosphate Hydroxylapatitkeramik und β -Tricalciumphosphatkeramik deutlich. Die Nettoresorption des Hydroxylapatits erscheint im Vergleich zum beschriebenen β -Tricalciumphosphat sowie zum Calciumcarbonat äußerst gering.

Die synthetischen Hydroxylapatitkeramiken sind als unlöslich im physiko-chemischen Sinne zu betrachten. Hydroxylapatitkeramiken sind daher auch noch Jahre nach der Operation am Implantationsort nachzuweisen (Lemmons 1986). Diese Aussagen können durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden. Die Spongiosakeramik wurde während des Beobachtungszeitraumes nicht abgebaut, auch wenn oberflächlich gelegene Kristallite in den Grenzen an- und aus dem Verbund herausgelöst wurden. Diese im angrenzenden Bindegewebe zu findenden kleinen Keramikanteile weisen Merkmale zellulärer Abräumreaktionen auf, ohne daß eine iatrogene Verlagerung infolge der chirurgischen Manipulation angenommen werden kann. Dingeldein et al. fanden 1994 Fremdkörperreaktionen in Verbindung mit Makrophagen und Riesenzellen nur dann in der Nachbarschaft der nicht knöchern eingehielten Hydroxylapatitkeramik, wenn deutliche Anlösungsvorgänge an den Brücken zwischen den einzelnen Kristallen auftraten. Das tritt auf, wenn der Sintervorgang zu keiner festen Brückenbildung zwischen den einzelnen Kristalliten geführt hat oder ein zu hoher Anteil an Calciumoxid eine Sprengung des Keramikgefüges bewirkte. Es wird vermutet, daß diese sichtbaren, abgelösten Keramikpartikel am ehesten durch einen zellulär vermittelten Prozeß entstanden sind, da eine physiko-chemische Lösung der Hydroxylapatitkeramik

im biologischen Milieu nicht möglich ist. Offensichtlich haben die Resorption, der Abtransport und der Versuch der weiteren intrazellulären Auflösung der Keramik die Transport- und lytischen Kapazitäten einzelner Zellen überlastet, so daß es zum Zelltod und der nachfolgenden Freisetzung der Keramikpartikel in das umgebende Gewebe kam (Rueger 1992). Diese Anteile des Implantatmaterials scheinen ohne Zeichen von Fremdkörper- oder Entzündungsreaktionen in den Prozeß des physiologischen Knochenumbaus mit einbezogen zu werden. Eine Zuordnung der aus der Keramik herausgelösten, kleinen keramischen Partikel zu spezifischen zellulären Strukturen ist nicht möglich. Direkte Anzeichen für eine zelluläre Aufschlüsselung des amorphen Implantatmaterials im Sinne des Vorkommens knochenspezifischer Zellen konnten nicht nachgewiesen werden.

Randständige Anteile der Hydroxylapatitkeramik werden beim Einbringen in das Knochengewebe von vitalem, trabekulärem Knochen grenzschichtlos überzogen. Diese Implantatregionen fallen in der Folge sowohl für einen physiko-chemischen als auch einen zellvermittelten Abbau vollständig aus. Gerade bei der Verwendung von Hydroxylapatitkeramik sind ein *remodeling* mit vollständigem Abbau des Implantats und osteonalem Aufbau, sowie eine belastungsabhängige, trajektorielle Strukturierung nicht zu erwarten (Schnettler et al. 1994). Nur der den Keramiktrabekeln aufgelagerte Knochen wird in das *remodeling* mit einbezogen, nicht aber das Keramikgerüst, das nicht von Osteoklasten resorbiert wird (Dingeldein et al. 1994).

Partiell wird osteonal aufgebauter Knochen zwischen, auf und in den Implantaten entstehen, d.h. es entwickeln sich osteoimplantäre Verbände. Es ist jedoch nicht zu erwarten, daß sich in diesen Regionen eine osteonale und trajektorielle Strukturierung entsprechend eines nichtimplantierten Knochens der identischen Region bildet.

Die osteoimplantären Verbände stellen Regionen dar, in denen Fremdmaterial über lange Zeit unverändert im Organismus zu liegen kommt. Möglicherweise sind diese Verbände loci minoris restituentiae für inflammatorische Infektionen. Weiterhin sind sie potentielle mechanische Schwachstellen im Achsen- und im besonderen im Extremitätenskelett und können, übertragen auf die Anwendung beim Menschen, zu operationstechnischen Hindernissen werden. Schließlich werden die im Rahmen des Gesamtumbaus des Skeletts über Jahrzehnte eingebauten Keramikimplantate immer wieder sekundär über das *remodeling* freigesetzt. Es ist bisher unklar, ob die dann erneut beginnenden Resorptionsvorgänge mit ihren zellulären Reaktionen tatsächlich völlig unbedenklich sind.

Bedingt durch die hohe Temperatur während des Herstellungsprozesses ist die Hydroxylapatitkeramik hochrein, völlig eiweißfrei und frei von infektiösen Agenzien. Spezifische immunologische Abwehrreaktionen fehlen infolge der Entfernung aller organischen Bestandteile. Demzufolge ist Hydroxylapatit eine langzeitstabile bioaktive Keramik, die bei einem innigen Knochen-Implantat-Verbund lediglich geringe Anzeichen der Degradation aufweist und kein funktionsorientiertes *remodeling* zuläßt.

Wachstumsfaktoren, welche in der extrazellulären Matrix des Knochens eingebettet sind und daraus isoliert werden können, sind verantwortlich für den kaskadenförmigen Ablauf der Knochenneubildung (Reddi 1992; Reddi u. Cunningham 1993). Diese Faktoren werden durch Hitze denaturiert, so daß diese während des Herstellungsprozesses sicher zerstört werden (Urist et al. 1972; Mohan et al. 1984). Entsprechend können weder Osteostimulation noch Osteoinduktion von Hydroxylapatit erwartet werden.

Die dem menschlichen Knochen nahezu analoge morphologische und chemische Konfiguration der Calciumcarbonatkeramik Biocoral® soll es ermöglichen, daß dieses Knochenersatzmaterial osteointegrativ und -induktiv wirksam wird (Souyris et al. 1985, Maas et al. 1990). Diese Übereinstimmung soll das Material zu einem nahezu idealen Substitut machen. Verschiedene Autoren bescheinigten dem korallinen Ersatzmaterial unabhängig voneinander eine außerordentlich gute Biokompatibilität, osteoklastische Resorptionsprozesse bei simultaner osteoblastärer Bildung neuen Knochens, eine unbegrenzbare Haltbarkeit sowie eine hohe osteogenetische Potenz (Holmes 1979, Piecuch 1982). Im Vergleich zu Hydroxylapatitkeramiken, die synthetisch, halbsynthetisch oder aus tierischem Knochen gewonnen und einer hydrothermischen Behandlung mit Pyrolyse und Sinterung unterzogen werden, bleibt beim korallinen Ersatzstoff das natürliche anorganische Skelett nach Enteiweißung, Trocknung und Sterilisation in seiner ursprünglichen Form erhalten. Es liegt ein natürliches kristallines Calciumcarbonat in Aragonitstruktur vor. Diese unterscheidet es von den bereits bekannten, aus marinen Vorstufen gewonnenen Calciumphosphatkeramiken, wie sie in Form des Algapore® oder Interpore® angewendet werden.

Experimente zu den histomorphologischen Vorgängen nach der Implantation des biologischen Ersatzmaterials haben die Existenz von fünf sich ergänzenden und überlappenden Phasen der Resorption bis zur Knochenneubildung gezeigt (Patel et al. 1980; Roux et al. 1988). In der ersten Phase kommt es zu einer Invasion von Blutzellen und Knochenmark-Extravasaten. Über Differenzierungsprozesse tritt eine Vaskularisation im interkonnektierenden Porensystem ein. Osteoklasten resorbieren das koralline Skelett. Über weitere Differenzierungsprozesse kommen ein Knochenanbau und eine begleitende Resorption mit Kalksalzfreisetzung durch Osteoblasten zustande, wodurch Zonen von Appositionsfronten entstehen, die Geflechtknocheninseln entsprechen. In einer letzten Phase bildet sich dieser junge Knochen zu funktionell ausgerichtetem, trabekulärem Knochen um, der der Architektur des Wirtsknochens entspricht (Irrigaray et al. 1987). Die Untersuchungsergebnisse dieser Studie können nicht alle postulierten Charakteristika des Knochenersatzmaterials Biocoral® bestätigen. Es konnte nachgewiesen werden, daß offensichtlich keine direkte Verbindung im Sinne des Einbaus des Calciumcarbonats zu dem vom Rande her appositionell einwachsenden Knochen entsteht. Die ohne Ausnahme auftretende bindegewebige, kollagene Abkapselung vom Implantat zum autochthonen Knochen, mit Spaltbreiten um 120 µm, ist ein deutliches Zeichen für eine ausbleibende, vom Lagerknochen ausgehende osteokonduktive Erschließung des Knochenersatzmaterials. Demgegenüber ist eine mesenchymale Einsprossung mit folgender vaskulärer Aufschlüsselung und zellulärer Differenzierung mesenchymaler Zellen erkennbar. Es kann geschlußfolgert werden, daß offensichtlich kein Einbau von Biocoral® in den vom Rande her appositionell einwachsenden Knochen erfolgt, sondern nach vaskulärer Aufschlüsselung des Implantatmaterials eine Degradation stattfindet, die erst später disseminierte und konfluierende Areale neugebildeten Knochens entstehen läßt. Durch eine solide amorphe Knochenplatte erfolgt die knöcherne Überbrückung des Defektes. Die Schichtdicke der Knochenplatte macht in etwa nur 30 % der Stärke des autochthonen Lagerknochens aus. Die Reduzierung der Plattenstärke erfolgt zumeist aus der Richtung der externen Periostabdeckung, nicht von der intrakraniellen Duraabdeckung.

Die oben beschriebenen Vorgänge der Resorption des korallinen Materials und die simultane Osteoneogenese wurden durch die histologischen und immunhistochemischen Analysen bestätigt. Im Gegensatz zu den in der Literatur vermittelten Abläufen geht feingeweblich die Knochenneubildung in einem stärkeren Maße über mesenchymale Differenzierungsprozesse mit der Bildung knochenbildender Zellen mehr vom Periost aus, als daß die den Defekt begrenzenden Knochenränder Ausgangspunkt sind. Das histologische Bild vermittelt deutlicher die Zeichen der Osteostimulation als die der Osteokonduktion. Es ist eher eine autark ablaufende Osteoneogenese ohne Zeichen einer Osteoinduktion zu vermuten, wobei dies nicht eindeutig aus dem Erscheinungsbild hervorgeht. Auch andere Autoren haben festgestellt, daß Biocoral® keine Merkmale der Osteoinduktion zeigt (Aldinger et al. 1991, Soost 1996; Soost et al. 1998).

In wenigen mikroskopischen Bildern läßt sich neben neugebildetem, irregulärem Knochen und Osteoid auch junger Knochen mit funktionell ausgerichteten parallel orientierten Zementlinien nachweisen. Dies ist als Zeichen für den funktionsbedingten und belastungsabhängigen Umbau des Knochenersatzmaterials zu betrachten. Diese Eigenschaft zeichnet Biocoral® gegenüber vielen anderen, vor allem nicht resorbierbaren, Substanzen aus. Die Defektregion muß aber, bedingt durch das ungenügende Ausmaß des gebildeten Knochens, als unvollständige Restitution deklariert werden.

Die propagierte Resorption des Implantatmaterials mit simultaner Knochenneubildung läßt sich anhand der tierexperimentellen Studie nicht nachvollziehen. Das Ausmaß der Resorption des Calciumcarbonats übersteigt das der Knochenbildung.

Bei der Auswertung der histologischen Ergebnisse der Implantatregion des Calciumcarbonats finden sich im Vergleich der Versuchstiere die größten Varianzen bezüglich des Grades der Knochenneubildung und des Vorhandenseins fibrös-narbigen Ersatzes. Die Bildung einer bindegewebigen, kollagenen Kapsel und die damit auszuschließende osteokonduktive Wirkung des Biomaterials, sowie die reduzierte Schichtdicke des Substitutes stehen in Widerspruch zu den bisher veröffentlichten Arbeiten.

Im Gegensatz zu anorganischen Materialien, die implantiert werden, um dem neugebildeten Knochen als Leitschiene zu dienen, beruht die Verwendung organischer Knochenextrakte, DBM-neu und DBM-alt, auf dem Wunsch, implantatimmanente biologische Wirkungen auszunutzen. Mechanische Eigenschaften sind dabei von sekundärer Bedeutung. Der Nachteil mineralisierter

gegenüber demineralisierter Matrix ist auf die Behinderung der Entfaltung der Aktivität der in der organischen Phase der Matrix enthaltenen osteoinduktiven Proteine bzw. Proteinkomplexe zurückzuführen. Diese Proteine sind teilweise in mineralorganischen Komplexen gebunden (ca. 15 % der aktiven Fraktion) und werden durch die Entfernung der Mineralphase mittels der chemischen Extraktion der Matrix vor der Implantation aufschlüsselbar. Weitere 60 % der aktiven Fraktion sind mit kollagenen Proteinen assoziiert, ihr Rest findet sich frei in der amorphen Grundsubstanz (Sampath u. Reddi 1984). Nach der Implantation der Matrix an ortho- oder heterotoper Lokalisation wird sie zellulär resorbiert. Ihre osteoinduktiv wirksamen Bestandteile werden freigesetzt und können erst nach Erreichen einer ausreichenden Konzentration ihre spezifischen osteoinduktiven Effekte im Gewebe entfalten.

Eine Vielzahl experimenteller Studien konnte die Osteoinduktivität demineralisierter Knochenmatrix nachweisen. Durch die Anreicherung induktiver Matrixfaktoren und die gezielte Extraktion immunologisch aktiver Bestandteile konnten die osteogenen Eigenschaften eines Implantats erheblich verbessert werden. Aufgrund osteoinduktiver Eigenschaften der im transplantierten Gewebe vorhandenen Matrix- bzw. Wachstumsfaktoren erfolgt die Differenzierung mesenchymaler Stammzellen zu Knorpel- und Knochengewebe (Urist et al. 1967, Urist u. Strates 1970).

Zusätzlich spielen auch die Defektgröße und die Lokalisation derselben eine erhebliche Rolle. Es ist zu beachten, daß die osteogenetische Kapazität eines Implantatlagers durch seine Lokalisation im Skelettsystem bestimmt wird. Ein entscheidender Faktor ist dabei auch die Verfügbarkeit differenzierungsfähiger mesenchymaler Zellen. In den Defektregionen Os interparietale (DBM-neu) und Os nasale (DBM-alt) traten zwei erschwerende Faktoren gemeinsam auf, ein relativ großer Defekt im Verhältnis zur Speziesgröße und ein ersatzschwaches Lager. Durch die zusätzliche Beeinträchtigung durch ungünstige knöcherne Durchblutungsverhältnisse ist die Region des Os nasale als äußerst schlechtes Implantatlager einzuschätzen, das höchste Anforderungen an das Knochenersatzmaterial stellt. Erwartungsgemäß ging die Osteogenese weniger vom umgebenden Lagergewebe als vom Implantat selbst aus.

Die Knochenneubildung in Form der enchondralen Osteogenese und der desmalen Ossifikation, mit sicher autonom entstandenen Knochenbälkchen, läßt die Osteoinduktion erkennen.

Die Einschätzung der Durchblutungsverhältnisse in den oben genannten Regionen läßt sich dahingehend präzisieren, daß in der Region des Os interparietale (DBM-neu) diese noch weitaus günstiger sind als in der nasalen Region mit der DBM-alt. Dies manifestiert sich in einer stärker fortgeschrittenen Knochenneubildung in der Kalottenregion. Der neugebildete Knochen ist hier weiter ausgereift. Eine größere Anzahl von autonom entstandenen Osteoid- und Knochenbälkchen hat sich bereits sekundär miteinander verbunden.

Hier zeigt sich die Bedeutung des Zusammenwirkens induktiver Faktoren und sich differenzierender mesenchymaler Zellen. Die oben beschriebene Beobachtung überrascht nicht, da durch eine günstigere Durchblutung die Versorgung der Implantatregion mit pluripotenten Stammzellen gegeben ist und diese wiederum durch die frei werdenden Faktoren zur Knochenbildung induziert werden. Dies unterstreicht die Bedeutung zellulärer Elemente für den Ablauf osteoinduktiver Vorgänge.

Weitere wichtige Parameter zum Erzielen eines maximalen osteoinduktiven Effektes der demineralisierten Matrices sind die Partikelgröße und die Geometrie der Implantatmaterialien. Für eine optimale Wirkung werden Partikelgrößen zwischen 74 und 400 µm angegeben. Die Partikelgröße der verwendeten Matrices beträgt 315 µm und liegt damit in dem empfohlenen Bereich (Reddi und Huggins 1973; Urist et al. 1973).

Viele Autoren berichten über die demineralisierte Knochenmatrix übereinstimmend, daß nach unterschiedlich langer Implantationszeit eine positive Beeinflussung der Osteoreparation ausgelöst werden kann. Vereinzelt konnte bei der Überprüfung allogener, demineralisierter Matrix sogar eine bessere Abheilung der Defekte als bei einem autogenen Transplantat beobachtet werden (Gepstein 1986).

Die verwendeten Knochenmatrixextrakte in pulverisierter Form besitzen sehr gute osteogenetische Eigenschaften. Dort wo das Transplantat sofort eine tragende Funktion übernehmen muß, ist die Verwendung der Knochenmatrix nicht sinnvoll. Insgesamt werden die Knochenmatrixpräparate lediglich als Interimslösung gesehen, bis osteogene Wachstumsfaktoren, insbesondere die

rekombinant herstellbaren „bone morphogenetic proteins“ in Kombination mit geeigneten, resorbierbaren Trägersubstanzen bzw. Releasingsystemen, ihre klinische Verwendungsfähigkeit bewiesen haben und hierfür entsprechende Zulassungen erteilt werden können.

4.4.2.3 Korrelation nuklearmedizinischer und histologischer Untersuchungen

Im folgenden soll die Dynamik der Knochenumbauvorgänge mit dem Ergebnis der Transplantation oder Implantation, dem gebildeten knöchernen Substitut, in Beziehung gesetzt werden. Erst die Betrachtung der Quantität des gebildeten Ersatzknochens, der Qualität des Ersatzes in der histologischen Analyse und der Wege der Knochenneubildung lassen die Deutung der nuklearmedizinischen Ergebnisse zu.

Die Skelettszintigraphie ist als Methode zur Darstellung der Dynamik knochenstoffwechselrelevanter Prozesse geeignet. Dies wird durch die vorliegende Studie gezeigt. Bei ausreichender Defektgröße, der Verwendung von höchstauflösenden Kameras und der damit möglichen feinen Abbildung der Defektregion durch die nuklearmedizinischen Verfahren ist eine Darstellung durch diese Methode möglich. Dabei sei wiederholt betont, daß die Größe der iatrogenen Defekte oberhalb der Dimension der *critical size defects* liegen muß. Die Auflösungsgrenze der SPECT liegt bei einem Durchmesser der Region von 7,5 mm, die der planaren Aufnahmetechnik bei 12-15 mm (Slemens-Produktinformation, 1995).

Das szintigraphische Verfahren erfaßt die Aktivität vitaler Osteoblasten. Zwei Wochen postoperativ herrscht ein hohes Niveau der Osteoblastenaktivität, die im weiteren Verlauf abfällt. Das SPECT-Verfahren ist der planaren Szintigraphie eindeutig überlegen, wobei die Aussagen der planaren Messungen die der SPECT-Untersuchung bestätigen. Die Technik der SPECT ist durch größere Schärfe und Spezifität gekennzeichnet, während Überlagerungen von knöchernen Strukturen und ein eingeschränktes Auflösungsvermögen bei der planaren Szintigraphie problematisch sind. Unter diesen Aspekten ist auch eine Studie zu werten, in der die Wechselbeziehungen bioinert, biokompatibel und bioaktiver Implantatmaterialien zum umgebenden Knochen mit Hilfe der Skelettszintigraphie diskutiert wurden. Es wurde untersucht, inwieweit die Szintigraphie als Methode der nuklearmedizinischen Diagnostik geeignet ist, den Verlauf der Knochenregeneration nach Implantation verschiedener Materialien differenziert darzustellen. Für diese Studie wurden am Kaninchenfemur iatrogene knöchernen Defekte von der Größe 3 x 3 x 5 mm geschaffen, das Implantatmaterial eingebracht und über den Zeitraum von zwei bis siebzehn Monaten szintigraphische Untersuchungen durchgeführt. Die Messungen zeigten, daß die Szintigraphie zwar Aussagen bezüglich des Einheilungsverlaufs und – abschlusses der verwendeten Implantatmaterialien liefert, der nuklearmedizinische Befund war jedoch zu unspezifisch, um allein daraus Rückschlüsse auf Reaktionsweisen zu ziehen bzw. eine Trennung zwischen dem Verhalten der unterschiedlichen Implantatwerkstoffe vornehmen zu können (Pfannenberget al. 1983). Dabei ist kritisch zu bemerken, daß zu Anfang der 80iger Jahre die Technik der Szintigraphie nur eine sehr eingeschränkte Auflösung der untersuchten Areale ermöglichte. Es wurden ausschließlich planare Aufnahmen durchgeführt. Außerdem wurde die Dimension der Defektregionen, bezüglich der oben genannten Problematik des eingeschränkten Auflösungsvermögens sowie der Problematik der *critical size defects* und der damit zusammenhängenden Spontanheilung, zu klein gewählt. Diese Arbeit bietet als einzige faktisch Referenz- und Vergleichsmöglichkeiten mit der vorliegenden Studie (Pfannenberget al. 1983).

Die bei der Diskussion der Ergebnisse der nuklearmedizinischen Untersuchungen vorgenommene Gliederung der Knochenersatzmaterialien anhand der Steigerung der Knochenstoffwechselaktivität zwei Wochen post operationem und des Lagertyps in zwei Gruppen, soll an dieser Stelle wieder aufgenommen werden (Tab.7).

Die Ergebnisse der szintigraphischen Untersuchungen der ersten Gruppe (autogenes Transplantat, β -Tricalciumphosphatkeramik) machen deutlich, daß das ersatzstarke Lager eine schnellere und stärkere Reaktion sowie einen schnelleren Abfall bis zum Zeitpunkt drei Monate postoperativ als das ersatzschwache Lager zeigt. Dieses ist durch eine langsamere asymptotische Angleichung an die baseline-Werte charakterisiert. Hier erfaßt die Skelettszintigraphie die durch das Mikro- und Makroporensystem der Spongiosa bzw. der β -Tricalciumphosphatkeramik hervorgerufenen

günstigen Bedingungen für die Prozesse der Osteokonduktion. Damit ist es für das reparierende Blastem möglich, die Defektregion über die vorgegebenen Leitschienenstrukturen schnell zu erschließen und die Osteoneogenese einzuleiten. Hinzu kommt, daß das ersatzstarke Lager günstige Bedingungen für den Antransport von zellulären Elementen schafft.

In den Defektregionen, die durch Periost bedeckt sind, herrschen günstige Voraussetzungen für mesenchymale Prozesse der Knochenreparation. Bedingt durch die gute Vaskularisation des Periost wird der Antransport von Zellen, die für den Wiederaufbau des Knochengewebes notwendig sind, ermöglicht. In der Defektregion wird ein reagibler Zellpool angereichert, der unter dem Einfluß von freigesetzten Faktoren proliferiert und differenziert und somit zur Knochenformation angeregt wird.

Ein weiteres gemeinsames Charakteristikum der Materialien der ersten Gruppe ist ihre Resorbierbarkeit. Dabei ist das Transplantat vollständig, die Tricalciumphosphatkeramik eingeschränkt resorbierbar. Ein weiterer Umbau durch die Mechanismen des *remodeling* ist erst dann möglich. Zusätzlich zu den beschriebenen Mechanismen ist die Osteoinduktion durch freiwerdenden BMP ein weiteres Merkmal des autogenen Transplantats.

Die Region des Kieferwinkels mit den Knochenersatzmaterialien Cerasorb® und dem autogenen Transplantat zeigt im Verlauf der szintigraphischen Untersuchung nahezu identische Antworten bezüglich der Dynamik der Knochenstoffwechselaktivität. Durch die Skelettszintigraphie ist es nicht möglich, die in den histologischen Präparaten deutlich gewordene Überlegenheit des autogenen Transplantates zu bestätigen. Nach den szintigraphischen Meßwerten ist Cerasorb® im ersatzstarken Lager ebenso zum Knochenersatz geeignet wie das autogene Transplantat. Die Auswertung der Szintigraphien läßt die Schlußfolgerung zu, daß die Lagerspezifität im ersatzstarken Lager größeren Einfluß hat als die Implantatspezifität; d.h. die Umgebung, die periostale Bedeckung, ein breiter, möglichst spongiöser Knochenkontakt, eine intakte Muskelmanschette etc. veranlassen eine bessere vaskuläre Aufschlüsselung, einen günstigeren Leitschieneffekt und machen eine raschere mesenchymale Differenzierung möglich.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung widersprechen jedoch dieser Schlußfolgerung. Die nahezu identischen Parameter der szintigraphischen Ergebnisse spiegeln sich nicht in denen der Histologie wider. Hätte die Knochenszintigraphie eine gleichartige Dynamik der Knochenstoffwechselvorgänge bei autogenem Transplantat und bei der β -Tricalciumphosphatkeramik, müßte das Ergebnis der Knochenreparation der beiden Knochenersatzmaterialien nach neun Monaten vergleichbare quantitative und qualitative Charakteristika aufweisen. Das Transplantat zeigt Merkmale aller vier Mechanismen der Osteoreparation: die Osteokonduktion, die zellvermittelten Osteogenese, die Osteostimulation und die Osteoinduktion. Das Ergebnis kann man als vollständige Restitution bezeichnen, obwohl es partiell zu einer Reduktion der Knochendimension kam. Im Gegensatz dazu gibt es in der Region der β -Tricalciumphosphatkeramik Cerasorb® keine Anzeichen einer vollständigen Restitution. Die hier sichtbaren Mechanismen der Osteoreparation sind nur die Osteokonduktion und eingeschränkt die Osteostimulation (bedingt durch gute konduktive Eigenschaften, jedoch nicht im Sinne der Definition der Osteostimulation durch zelluläre Prozesse). Das Implantatzentrum ist generell nur bindegewebig durchbaut. Eine Knochenneubildung findet ausschließlich in der Peripherie der Keramik statt.

Die Dynamik der Knochenstoffwechselaktivität über neun Monate ist in der ersten Gruppe vergleichbar, obwohl die histologischen Ergebnisse in Bezug auf die Qualität und die Quantität der Knochenneubildung differieren. Dies läßt den Schluß zu, daß bei gleicher Lagerqualität, stärker die Lager- als die Implantatspezifität erfaßt wird.

Die zweite Gruppe (Endobon®, Biocoral®, DBM-neu, DBM-alt) kennzeichnet, daß die maximale Knochenstoffwechselaktivität der Implantatregionen zwei Wochen post operationem deutlich geringer ausfällt, als in der ersten, oben beschriebenen Gruppe. Doch ist auch hier eine erhöhte osteoblastäre Aktivität feststellbar. Weiterhin ist das Absinken der Aktivität im Zeitraum von der ersten zur zweiten postoperativen Messung in Relation zum Maximalwert geringer. Der weitere Verlauf ist durch ein gleichmäßiges, asymptotisches Absinken der Meßwerte bis zum Ende der Studie gekennzeichnet. Drei Monate post operationem liegen die Meßwerte der Regionen der zweiten Gruppe über bzw. im Bereich des autogenen Transplantats.

Auch in dieser Gruppe spiegeln sich die Ergebnisse der szintigraphischen Untersuchungen nicht in den differenten, histologisch nachgewiesenen Reparationsmechanismen wider. Die Defektregion mit

dem Knochenersatzmaterial Endobon® ist durch Reparationsmechanismen der Osteokonduktion, nicht jedoch durch die der zellvermittelten Osteogenese, gekennzeichnet. Das Substitut ist im Randbereich grenzschichtlos knöchern integriert und zentral bindegewebig durchwachsen. Die sichtbaren Resorptionserscheinungen sind äußerst gering. Das Implantat ist nach neun Monaten in Form und Struktur erhalten. Im Gegensatz dazu ist beim Biocoral®, bedingt durch die bindegewebige kollagene Kapsel, die zellvermittelte Osteogenese der vorherrschende Reparationsmechanismus. Entgegen der beschriebenen Literatur ist eine Osteokonduktion vom Lagerknochen aus nicht darstellbar. Es findet kein knöcherner Einbau des Implantatmaterials statt. Nach vaskulärer Aufschlüsselung des Implantats und anschließender zellulärer Differenzierung mesenchymaler Zellen kommt es zur Degradation. Später entstehen sekundär disseminierte und konfluierende Areale neugebildeten Knochens. Die Reduktion der Schichtdicke der amorphen Knochenplatte um zwei Drittel zwingt, die Reparatur durch das ungenügende Ausmaß von neugebildetem Knochen als unvollständige Restitution zu beschreiben. Die Resorption ist größer als die Knochenneubildung. Der neugebildete Knochen ist ein zum Teil irregulärer, partiell auch funktionell ausgerichteter Knochen. Biocoral® bewirkt eine osteostimulative und zellvermittelte Reparatur, die im Vergleich zu den anderen Implantaten bzw. zum Transplantat die größten Varianzen im Ergebnis des knöchernen Substitutes aufweist.

Zur zweiten (reaktionsdeterminierten) Gruppe gehören außerdem die beiden Modifikationen der demineralisierten Knochenmatrix DBM-alt und DBM-neu. Von den untersuchten Knochenersatzmaterialien weisen beide zwei Wochen post operationem die geringste Knochenstoffwechselaktivitätssteigerung auf. Dennoch ist auch in diesen Arealen der Implantation ein deutlicher Anstieg der Aktivität bezogen auf die Basiswerte zu erkennen. Osteokonduktive Prozesse scheiden aus. Deshalb erfaßt die Szintigraphie offensichtlich die von Cunningham und Reddi 1992 beschriebenen Mechanismen der Osteoinduktion nach Implantation von aktiven Knochenmatrixextrakten. Am fünften bis siebenten Tag post implantationem beginnt die Chondroblastendifferenzierung. Die Chondroblasten als Träger der enchondralen Osteogenese werden durch die Szintigraphie nicht erfaßt. Dies macht einen Nachweis dieser frühen Phase der Knochenneubildung durch die Skelettszintigraphie unmöglich. Nach zehn Tagen treten die ersten Osteoblasten am heterotopen Ort auf. Es beginnt die enchondrale Osteogenese. Nach 18 Tagen kommt es zur Auflösung der DBM und nach 21 Tagen zur Ossikelentstehung mit Bildung von Knochenmark. In der vorliegenden Studie war zwei Wochen postoperativ nur eine geringe osteoblastäre Aktivität meßbar. Zum Zeitpunkt der zweiten postoperativen Untersuchung war der Höhepunkt der osteoblastären Aktivität schon überschritten, so daß das Maximum der Steigerung des Knochenstoffwechsels mit den vorliegenden Meßintervallen nicht erfaßt werden konnte. Die histologischen Untersuchungen belegen jedoch eine massive Knochenbildung. Die im Vergleich zu den osteokonduktiv wirksamen Knochenersatzmaterialien „verspätet“ einsetzende Osteoreparation ist bedingt durch die fehlende osteokonduktive und osteostimulative Wirkung der Matrices.

Die Dynamik der Knochenstoffwechselaktivität der osteoinduktiven Materialien erscheint in den SPECT-Untersuchungen gleichartig, obwohl beide Regionen in differenten Lagergeweben lokalisiert sind. Die Voraussetzungen zur Osteoreparation der DBM-alt in der nasalen Defektregion sind - bedingt durch die schlechtere vaskuläre Versorgung aus dem Lagerknochen - (keine Diploe-Schichtung, keine Spongiosaschicht) - ungünstiger als die der DBM-neu in der Kalotte, obwohl beide Materialien im ersatzschwachen Lager lokalisiert sind. Der Unterschied der Reaktion der beiden Materialien determiniert sich in der Aktivitätssteigerung zwei Wochen postoperativ. Die Matrix mit der modifizierten Extraktionsform DBM-neu ist mit 45,8 % der konventionellen Matrix DBM-alt mit 31,2 % überlegen. Bis zur zweiten postoperativen Messung kam es zu einer Annäherung der Kurven, die weitere Entwicklung verlief parallel. Trotz der differenten Voraussetzungen bezüglich der Lagergewebe ähneln sich sowohl die histologischen Effekte als auch die Verläufe der Knochenstoffwechselaktivität der demineralisierten Knochenmatrices.

Differenzen bezüglich der Ergebnisse der histologischen Untersuchungen zeigten sich anhand der weiter fortgeschrittenen Knochenneubildung und -entwicklung der DBM-neu gegenüber der DBM-alt. Eine Begründung dieser Erscheinung könnte die Implantatspezifität aufgrund des modifizierten Herstellungsprozesses sein. Dies würde auf eine höhere osteogene Potenz der DBM-neu hinweisen, die durch Lösung kollagener Ketten bedingt sein dürfte. Eine andere Erklärung ist die Lagerspezifität aufgrund der besseren Blutversorgung in der Region der Kalotte. Daraus resultiert eine günstigere Versorgung mit pluripotenten Stammzellen, die durch die frei werdenden Wachstumsfaktoren zur Differenzierung angeregt werden.

Der Lagertyp der Knochenersatzmaterialien der zweiten Gruppe ist nach Lexer als ersatzschwach einzuordnen. Bezüglich der szintigraphischen Aktivitätswerte treten jedoch Differenzen auf. Dies spricht dafür, daß die Implantatspezifität die Knochenumbauprozesse bestimmt.

Die Ergebnisse der szintigraphischen Untersuchungen nach neun Monaten zeigen, daß der Körper der Versuchstiere sich nicht mehr erkennbar mit dem Knochenersatzmaterial auseinandersetzt. Die Meßwerte beweisen durch die Annäherung an das Ausgangsniveau, daß die physiologische Grundaktivität der Osteoblasten erreicht ist. Damit ist kein weiterer knöcherner Zuwachs über das histologisch nachgewiesene Maß mehr möglich. Die osteoblastäre Aktivität, ausgedrückt durch die Anreicherung des Tracers in der Defektregion, liegt tendenziell unterhalb der Werte der *baseline*-Untersuchungen. Für das autogene Transplantat, sowie für Cerasorb®, Endobon® und Biocoral® wird diese Aussage durch die Histologie bestätigt.

Eine mögliche Ursache könnte sein, daß die physiologischen Werte des Knochenstoffwechsels erreicht sind. Die gemessene Aktivität liegt jedoch unterhalb der präoperativ ermittelten Werte (nicht signifikant), da der Knochenstoffwechsel natürlichen Schwankungen unterliegt. Diese Unregelmäßigkeiten können durch das zunehmende Alter der Tiere, die Minderbelastung des skelettalen und muskulären Bewegungsapparates sowie des Kreislaufsystems durch Inaktivität bedingt sein. Immobilitätsstreß mit den bekannten Stoffwechselveränderungen wirkt wachstumshemmend und hat damit Einfluß auf die Heilungsvorgänge in den untersuchten Regionen.

Eine andere mögliche Ursache ist, daß die histologischen Untersuchungen in den Regionen mit kristallinen Materialien immer Implantatreste zeigen. Das Volumen des entstandenen knöchernen Substituts ist im Verhältnis zum verbliebenen Implantatrestmaterial zu ungunsten des Knochens verändert worden. Die szintigraphischen Untersuchungen weisen zu beiden Zeitpunkten (präoperativ und letzte Untersuchung) das Substitut als vorhandenen Knochen aus. Diese Reste des Knochenersatzmaterials sind stoffwechselinaktive Gewebe, d.h. dort kann keine Anreicherung des radioaktiven Markers gemessen werden. Damit muß bei einem sich im Rahmen des physiologischen Umsatzes bewegenden Stoffwechsel in der Defektregion die Knochenstoffwechselaktivität unterhalb der präoperativen Werte liegen. Bei dem knöchernen Substitut muß von einem minderwertigen Ergebnis ausgegangen werden, welches nach knöcherner Integration keine Zeichen der Volumenzunahme mehr zeigt, keinem oder einem geringen Umbau mit Knochenbildung unterliegt und so eine eingeschränkte funktionelle Nutzung hat.

Eigene Untersuchungen zu dem Knochenersatzmaterial Biocoral® machten deutlich, daß auch zweieinhalb Jahre post implantationem noch Implantatreste auffindbar waren. Diese erschienen eingebaut, doch fand selbst im funktionell beanspruchten Gebiet keine Auseinandersetzung des Organismus mit dem Implantat statt. Das Substitut war auch in dieser Studie funktionell minderwertig (Soost 1996). Somit weist die Knochenszintigraphie mit referenzkorreliertem Aktivitätsniveau unterhalb des physiologischen Ausgangsniveaus unvollständige knöcherne Substitute mit persistierendem Implantatmaterial nach.

Die Methode der Darstellung der Entwicklung des Knochenstoffwechsels nach Implantation verschiedener Knochenersatzmaterialien mittels nuklearmedizinischer Verfahren wurde nach den Literaturrecherchen zu der vorliegenden Studie nur durch die Arbeit von Pfannenberg et. al. validiert. Bedingt durch die Verbesserung der technischen Möglichkeiten der Knochenszintigraphie (hochauflösende Verfahren, SPECT) ist trotz der vorhandenen Einschränkungen die Erfassung von Lager- und Implantatspezifität mit der Skelettszintigraphie möglich. Dabei ist das SPECT-Verfahren, bedingt durch die mögliche überlagerungsfreie Darstellung der zu untersuchenden Areale, der planaren Meßtechnik weit überlegen.

In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß im biologischen Modell bei Knochenreparationsmechanismen keine exakte Trennung zwischen Lager- und Implantatspezifität möglich ist. Damit ist auch die Diskriminierung durch die Knochenszintigraphie eingeschränkt. **Es werden immer beide Prinzipien erfaßt – die Lagerspezifität und die spezifische Wirkung des Implantatmaterials.** Abhängig von der biologischen Qualität des Lagergewebes bzw. vom Knochenersatzmaterial hat eine Spezifität den größeren Einfluß auf die Reparatur des Defektes.

4.5 Schlußfolgerungen und Zusammenfassung

Zum Knochenersatz werden chemisch und strukturell unterschiedliche Knochenersatzmaterialien verwendet, die wiederum verschiedene spezifische Mechanismen der Knochenreparation ermöglichen bzw. fördern. Bisher wurden viele Versuche unternommen, die zeitliche Dynamik der biologischen Prozesse des Knochenstoffwechsels nach der Implantation von Knochenersatzmaterialien zu erfassen. Die zu diesem Zweck angewendeten nuklearmedizinischen Methoden Skelettszintigraphie und Osteodensitometrie stellen einen weiteren Versuch dar. Sie erlauben gegenüber anderen Tests eine Verlaufskontrolle von Knochenreparationsprozessen *in vivo*. Untersucht wird die Eignung dieser Methoden zur differenzierten Darstellung der Entwicklung des Knochenstoffwechsels nach Implantation verschiedener Knochenersatzmaterialien sowie autogenem Knochen in einem intra- und interindividuellen Vergleich, sowie die Kontrolle der Ergebnisse durch histologische Untersuchungen nach Abschluß des tierexperimentellen Teils der Studie.

Zu diesem Zweck wurden in der vorliegenden Untersuchung sechs verschiedene Knochenersatzmaterialien (autogener Knochen, phasenreine β -Tricalciumphosphatkeramik, Hydroxylapatitkeramik, korallines Calciumcarbonat sowie zwei modifiziert extrahierte demineralisierte Knochenmatrices) in jeweils differente Regionen des Schädels von Chinchilla-Bastard-Kaninchen implantiert. Die Größe der iatrogenen Defekte betrug 10 x 10 mm, um die Problematik der Spontanregeneration der Osteotomie-region auszuschließen. Zur Beurteilung der Dynamik der Knochenneubildung wurden parallel szintigraphische Untersuchungen und Knochendichtemessungen zu vier aufeinanderfolgenden Zeitpunkten durchgeführt (präoperativ, zwei Wochen, drei, sechs und neun Monate postoperativ). Insgesamt wurden 21 Kaninchen - entsprechend 126 Defekte - operiert sowie 96 Knochendichtemessungen und 306 Skelettszintigraphien durchgeführt. Von den Knochensegmenten, die Implantate oder Transplantate enthielten, wurden nach Opferung der Kaninchen unentkalkte Sägeschnitte und Sägeschliffe hergestellt. Diese wurden mit Giemsa- und Goldner-Lösung gefärbt und histologisch sowie enzymhistologisch ausgewertet.

Die Skelettszintigraphie in tomographischer Technik ist als Methode zur Darstellung der Dynamik knochenstoffwechselrelevanter Prozesse geeignet. Bei ausreichender Defektgröße, der Verwendung von höchstauflösenden Kameras und der damit möglichen feinen Abbildung der Defektregion durch die nuklearmedizinischen Verfahren ist eine Darstellung durch diese Methode möglich. Dabei sei wiederholt betont, daß die Größe der iatrogenen Defekte oberhalb der Dimension der *critical size defects* liegen muß. Die Knochenszintigraphie in planarer Aufnahmetechnik, die Röntgenuntersuchungen und die Osteodensitometrie konnten bislang die Erwartungen zur Objektivierung der Dynamik des osteointegrativen Prozesses der einzelnen Knochenersatzmaterialien durch bildgebende Verfahren nicht erfüllen. Die Problematik der Überlagerung verschiedener Regionen aufgrund der engen topographischen Verhältnisse läßt diese Methoden nur begrenzt geeignet erscheinen. Die SPECT- Szintigraphie kann eindeutige, überlagerungsfreie Darstellungen der Dynamik der Knochenstoffwechselvorgänge erbringen.

In der statistischen Analyse wurden multipel statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Knochenreparation zwischen den unterschiedlichen Knochenersatzmaterialien deutlich. Würde die Spontanheilung überwiegen, so müßte die Knochenneubildung unabhängig von den verschiedenen Implantatmaterialien immer vergleichbare Werte annehmen. Damit läßt sich die Kritik entkräften, daß das Kaninchenmodell aufgrund der hohen Spontanregeneration knöcherner Defekte für derartige Versuche ungeeignet sei.

Das szintigraphische Verfahren erfaßt die Aktivität vitaler Osteoblasten. Zwei Wochen postoperativ herrschte in den Regionen aller inserierten Knochenersatzmaterialien, bezogen auf die präoperativ ermittelten Werte, ein hohes Niveau der Osteoblastenaktivität. Die Messungen drei Monate postoperativ zeigten einen Abfall der osteoblastären Aktivität, der sich asymptotisch bis zur letzten Messung nach neun Monaten fortsetzt. Die Messungen sechs Monate postoperativ zeigten, daß sich die Reaktionen der verschiedenen Regionen spätestens zu diesem Zeitpunkt angeglichen haben. Die Auseinandersetzung des Organismus mit dem Ersatzmaterial ist hier schon abgeschlossen. Signifikant differente Meßwerte traten in der Zeitspanne zwischen der Implantation und der zweiten

postoperativen Messung auf.

Die szintigraphischen Untersuchungen nach Transplantation von autogenem Knochen zeigten zwei Wochen postoperativ einen starken Anstieg der Knochenstoffwechselaktivität um 123 %. Im Zeitraum bis drei Monate postoperativ kam es zu einem starken Abfall bis auf 26 % oberhalb der *baseline*-Werte. Der weitere Verlauf war durch einen asymptotischen Abfall der Meßwerte bis zum Ende der Studie gekennzeichnet.

Die histologischen Kontrolluntersuchungen ergaben das erwartete Bild einer vollständigen Restitution. Das Transplantat zeigt Merkmale aller vier Mechanismen der Osteoreparation: die Osteokonduktion, die zellvermittelte Osteogenese, die Osteostimulation und die Osteoinduktion. Außerdem sind die Mechanismen des *remodeling* sichtbar.

Die Dynamik der Knochenstoffwechselaktivität der Implantatregion der β -Tricalciumphosphatkeramik Cerasob[®] verläuft vergleichbar mit der des autogenen Transplantats. Bis zum Zeitpunkt zwei Wochen postoperativ kam es zu einer massiven Steigerung um 128 %. Damit lag der Meßwert der Region der Tricalciumphosphatkeramik im Bereich des autogenen Knochens. Der folgende Abfall auf 14 % oberhalb des Meßwertes der präoperativen Untersuchung bis zum Zeitpunkt der dritten Messung war der deutlichste aller Implantatregionen. Die weiteren Untersuchungen zeigten ein kontinuierliches Absinken der Meßwerte bis zum Ende der Studie, wobei die Aktivität der fünf anderen untersuchten Knochenersatzmaterialien immer oberhalb der Meßwerte der Region der β -Tricalciumphosphatkeramik lag.

Die histologischen Untersuchungen nach neun Monaten ergaben folgendes Bild: Im Ergebnis der Implantation entstand ein fester Implantat-Knochen-Verbund. Die Mechanismen der Osteokonduktion sind nachweisbar, wobei die osteokonduktive Strecke hinter der des autogenen Transplantats zurückbleibt. Neugebildeter Knochen findet sich nur an der Implantatperipherie, während das Implantatzentrum von Bindegewebe durchwachsen ist. Auf Grund persistierender intra- und extraossärer Keramikanteile kann das Material nur als grundsätzlich resorbierbar deklariert werden. Damit schließen sich bei einer langzeitstabilen Keramik durch Ausbleiben eines *remodeling* Umbauvorgänge zu einer trabekulären, funktionell ausgerichteten Spongiosaarchitektur aus. In keinem Fall sind Zeichen einer vollständigen Restitution sichtbar.

Trotz der zum Teil differenten histologischen Ergebnisse in der Region des Kieferwinkels (autogener Knochen, β -Tricalciumphosphatkeramik) korrelieren Histologie und Szintigraphie in dem Sinne, daß der Aktivitätskurvenverlauf beim autogenen Knochen und beim β -Tricalciumphosphat sich nicht signifikant unterscheiden und im Ergebnis der Knochenneubildung intensitäts- und zeitkongruente Knochenstoffwechselprozesse eruierbar sind. Dies läßt den Schluß zu, daß die starke und schnelle Reaktion auf die günstigen Lagereigenschaften sowie die Prozesse der Osteokonduktion zurückzuführen sind, wobei in dieser Region die Lagerspezifität im Vordergrund steht. Die in der Region des Transplantats wirkenden Mechanismen der Osteoinduktion und Osteostimulation lassen sich nur durch die histologischen Untersuchungen nachweisen.

Die szintigraphischen Messungen der Implantatregion der Hydroxylapatitkeramik Endobon[®] ergaben zwei Wochen postoperativ eine Steigerung der Knochenstoffwechselaktivität um 70 %. Der Abfall der osteoblastären Aktivität bis zum Zeitpunkt drei Monate postoperativ verlief deutlich flacher als bei den beiden oben beschriebenen Regionen. Die weitere Dynamik des Knochenstoffwechsels war auch in dieser Region durch einen asymptotischen Abfall der Meßwerte bis zum Ende der Studie gekennzeichnet.

Die histologischen Untersuchungen zeigen, daß der Einfluß der Hydroxylapatitkeramik auf die knöcherne Durchbauung von Defekten nur im Sinne einer Leitschienenfunktion (Osteokonduktion) für den vom Defektrand einsprossenden Knochen zu sehen ist. Die knöcherne Integration erfolgt nur in den Randzonen mit gutem Kontakt von Keramik und Knochen, so daß eine knöcherne Durchbauung der Osteotomieregion bzw. die Entstehung eines vollständigen osteoimplantären Verbundes nicht zu beobachten sind. Die bekannte Unlöslichkeit der Hydroxylapatitkeramiken wird durch diese Studie bestätigt. Demzufolge ist Hydroxylapatit eine langzeitstabile bioaktive Keramik, die bei einem innigen Knochen-Implantat-Verbund lediglich geringste Anzeichen der Degradation aufweist und kein funktionsorientiertes *remodeling* zuläßt. Die Ergebnisse der Studie zeigten für die Hydroxylapatitkeramik in keinem Fall Zeichen einer vollständigen Restitution.

Die szintigraphischen Untersuchungen der korallinen Calciumcarbonatkeramik Biocoral[®] ergaben

folgendes Bild: Die Steigerung der Knochenstoffwechselaktivität zwei Wochen postoperativ betrug 62 %. Die weiteren Untersuchungen ergaben einen mit der Region der Hydroxylapatitkeramik fast identischen Verlauf, wobei die Aktivität bis zum Zeitpunkt drei Monate postoperativ relativ langsam sank. Der asymptotische Abfall der Meßwerte bis zum Ende der Studie wurde auch in dieser Region deutlich.

Die histologischen Untersuchungen ergaben, daß es zu keinem direkten knöchernen Einbau des Calciumcarbonats in den vom Rande her appositionell einwachsenden Knochen kommt. Die Ausbildung einer bindegewebigen, kollagenen Abkapselung vom Implantat zum autochthonen Knochen verhindert die osteokonduktive Erschließung des Knochenersatzmaterials. Nach vaskulärer Aufschlüsselung des Implantatmaterials findet eine Degradation statt, die erst später disseminierte und konfluierende Areale neugebildeten Knochens entstehen läßt. Dabei stehen mesenchymale Differenzierungsprozesse mit der Bildung knochenbildender Zellen im Vordergrund.

Die Defektregion muß, bedingt durch das ungenügende Ausmaß neugebildeten Knochens, als unvollständige Restitution deklariert werden.

Die szintigraphischen Untersuchungen der osteoinduktiven Knochenersatzmaterialien DBM-neu / DBM-alt ergaben zwei Wochen postoperativ eine Steigerung der Knochenstoffwechselaktivität um 46 % bzw. 31 %. Von den untersuchten Ersatzmaterialien wiesen diese beiden zur ersten postoperativen Messung die geringste Knochenstoffwechselaktivitätssteigerung auf. Dennoch war auch in diesen Arealen ein deutlicher Anstieg der Aktivität bezogen auf die *baseline*-Werte zu erkennen. Der weitere Verlauf der Dynamik der knöchernen Stoffwechselaktivität war durch ein allmähliches Absinken gekennzeichnet. Die Ursache für die geringe Erhöhung zum Zeitpunkt der zweiten und dritten Messung ist im spezifischen Knocheninduktionssassay knochenbildender Matrixextrakte begründet. Die im Vergleich zu den osteokonduktiv wirksamen Knochenersatzmaterialien verzögert einsetzende Osteoreparation ist bedingt durch die fehlende osteokonduktive und osteostimulative Wirkung der Matrices. Der Unterschied der Reaktion der beiden osteoinduktiven Materialien determiniert sich in der Aktivitätssteigerung zwei Wochen postoperativ. DBM-neu (modifizierte Extraktionsform) ist diesbezüglich mit 45,8 % der konventionellen Matrix DBM-alt mit 31,2 % überlegen.

Die histologischen Untersuchungen belegen bei beiden Knochenersatzmaterialien eine deutliche, autonome, enchondrale Knochenbildung. Differenzen bezüglich der Ergebnisse der histologischen Untersuchungen zeigten sich an der weiter fortgeschrittenen Knochenneubildung und -entwicklung in der Region der DBM-neu. Dies weist auf eine höhere osteogene Potenz der modifizierten neuartigen DBM hin. Ursache hierfür ist der Herstellungsprozeß mit der Lösung kollagener Vernetzungen. Die szintigraphisch nachgewiesene höhere Knochenstoffwechselaktivität ist demnach vorwiegend implantatspezifisch begründet. Doch läßt sich der Prozeß der Knochenreparation nicht losgelöst vom umgebenden Gewebe beurteilen. Die Region der Kalotte (DBM-neu) ist durch eine bessere Blutversorgung gekennzeichnet. Daraus resultiert eine günstigere Versorgung mit pluripotenten Stammzellen, die durch die frei werdenden Wachstumsfaktoren zur Differenzierung angeregt werden. Dieser Mechanismus ist als Lagerspezifität einzuordnen.

Die Studie konnte zeigen, daß der Knochen auf die Implantation bzw. Transplantation verschiedener Materialien mit einer quantitativ unterschiedlichen Anreicherung eines radioaktiven Nuklids reagiert. Die Knochenszintigraphie liefert exakte und differenzierte Aussagen über den zeitlichen Einheilungsverlauf bzw. -abschluß für die verwendeten Materialien, die von klinischer Relevanz sind. Der nuklearmedizinische Befund ist zu unspezifisch, um allein daraus auf bestimmte Reaktionsweisen zu schließen oder eine Trennung zwischen dem Verhalten osteokonduktiver, osteostimulativer, osteoinduktiver Materialien im biologischen Milieu und unabhängig von der biologischen Qualität des Lagerknochens vornehmen zu können. Der szintigraphische Befund kann unter Verwendung der Ergebnisse der histologischen Untersuchungen sowie bereits bekannter Materialeigenschaften interpretiert werden.

In dieser Komplexität ist die Skelettszintigraphie als geeignete zusätzliche Methode zur Validierung der Dynamik von Knochenumbauprozessen zu werten. Durch die gewonnenen Befunde können Informationen aus anderen Studien konkretisiert, bestätigt bzw. widerlegt werden.

Das Knochenersatzmaterial β -Tricalciumphosphatkeramik Cerasorb[®] weist im nuklearmedizinischen Nachweis der spezifischen Knochenstoffwechselaktivität nach Implantation eine Dynamik auf, die der Region nach Transplantation von autogenem Knochen am ähnlichsten ist. Sowohl das

präoperative Ausgangsniveau der Aktivität vitaler Osteoblasten als auch die Aktivitätsmehranreicherung nach Implantation mit dem folgenden Abfall in den postoperativen Untersuchungen lassen direkte Vergleiche zu.

Im Vergleich zum autogenen Knochentransplantat entstanden im Ergebnis der Implantation osteoinduktiver und osteokonduktiv wirkender Knochenersatzmaterialien Substitute, die ausnahmslos und vor allem bei den keramischen Implantaten als unvollständige Restitution zu werten waren. Offensichtlich gingen von den eingebrachten Knochenersatzmaterialien keine oder nicht ausreichende Impulse an das eingewachsene Bindegewebe aus, um auch im Defektzentrum eine Knochenbildung durch eine Zellinduktion, einen rein osteokonduktiven Effekt, die Bereitstellung von Degradationsprodukten für die Biosynthese der Knochenmatrix auszulösen. Die Resorption degradierbarer Ersatzstoffe verlief z.T. stärker als die Knochenneubildung oder aber es persistierten knöchern oder weichgewebig inkorporierte Anteile der Implantatmaterialien.

Von den implantierten Knochenersatzmaterialien gingen offensichtlich unzureichende Impulse an das eingewachsene Bindegewebe aus, um auch im Defektzentrum eine Knochenbildung durch:

- eine Induktion mesenchymaler Differenzierungsprozesse,
- einen rein osteokonduktiven Effekt oder
- die Bereitstellung von Degradationsprodukten für die Biosynthese der Knochenmatrix auszulösen.

Die möglichen Ursachen für das Versagen der Knochenersatzmaterialien in bezug auf die angestrebten Ziele, die Wiederherstellung der Kontinuität der Knochendefekte, sind vielfältig.

- Das eingesprossene Bindegewebe verhindert nach dem Erreichen eines bestimmten Reifegrades als unerwünschter Platzhalter das weitere Vordringen des regenerierenden Knochengewebes. Mit zunehmender Reifung des Bindegewebes, der Abnahme der Zellzahl, der Reduktion der in ihm enthaltenen Kapillaren bei gleichzeitiger Zunahme der Faserdichte war eine Chemotaxie pluripotenter, knochenbildender Zellen erschwert, wenn nicht unmöglich.
- Möglicherweise waren nur zu einem frühen Zeitpunkt im unreifen Bindegewebe pluripotente Zellen in ausreichender Menge vorhanden, die durch einen spezifischen Reiz induziert und anschließend zur Knochenformation veranlaßt werden können.
- Die induktiven Substanzen, d.h. die Matrixextrakte, enthielten nicht alle zur Zelldifferenzierung notwendigen Proteine, Mediatoren oder diese nicht in einer entsprechenden löslichen Phase und Konzentration, um ein physiologisch vollwertiges Knochensubstitut entstehen zu lassen.
- Die implantierten Substanzen bewirken eine Beeinträchtigung der physiologischen Heilungsprozesse, d.h. sie waren weder bioinert noch bioaktiv. Ihre langanhaltende, sich chronifizierende Resorption durch phagozitierende Zellen führte über die Produktion entzündlicher Mediatoren zur Auslösung einer sterilen Entzündung, die das weitere Einwachsen von osteogenem Gewebe, die Induktion und/oder die Stimulation von knochenbildungsfähigen Progenitorzellen bzw. Osteoblasten verhindert.
- Der vorgegebene Untersuchungszeitraum könnte zu kurz gewesen sein. Möglicherweise wären zu einem späteren Zeitpunkt auch die Zentren der Defekte mit vitalem Knochen aufgefüllt worden. Gegen diese Annahme sprechen bei der Überprüfung von Calciumcarbonatkeramiken als Knochenersatzmaterial jedoch die klinischen und histologischen Ergebnisse, die auch bei weit längeren Beobachtungszeiträumen keinerlei Knochenbildung, ausgelöst durch die implantierten Keramiken, feststellen konnten.

Die von Urist et. al. (1973), Glowacki et. al. (1981) und Aldinger et al. (1991) angegebenen kurzen Zeiträume, nach denen implantierte Matrixextrakte vollständig resorbiert sein sollen und somit keine induktive, die Knochenheilung fördernde Wirkung mehr auslösen können, machen es für diese Materialien unwahrscheinlich, daß es nach 180 Tagen noch zu einer positiven Beeinflussung der Knochenbildung gekommen wäre. Würde die Wirkung von Knochenersatzmaterialien erst deutlich später als 180 Tage nach der Implantation eintreten, so blieben ihre Effekte hinter der Osteoreparation zurück, und die eingesetzten Knochenersatzmaterialien hätten kaum oder keine Vorteile gegenüber einer Nichtbehandlung.

Bei allen aus unterschiedlich chemisch und morphologisch differenten Stoffgruppen entstammenden keramischen Implantatmaterialien weisen die histologischen Ergebnisse in unterschiedlichem Maße

nach 9 Monaten post implantationem Reste des Implantatmaterials in differenten Stadien der biochemischen Degradation nach. Zum gleichen Zeitpunkt hat jedoch die Knochenstoffwechselaktivität der Implantatregionen wieder das physiologische Ausgangsniveau erreicht bzw. einen Level unterhalb der Basiswerte. Es muß also bei den verwendeten organischen und anorganischen keramischen Implantatmaterialien ein funktionell minderwertiges Substitut entstanden sein, das Reste der Implantate aufweist, vom Organismus jedoch szintigraphisch erfaßbar toleriert wird. Ausnahmslos zeigen sich bei dieser Gruppe der Knochenersatzmaterialien keine Zeichen für ein appositionelles Wachstum des Knochens. Der Umbau im Sinne des *remodeling* erfolgt nach diesem Zeitpunkt auf einem physiologischen Niveau. In der Übertragung auf die humane Anwendung muß bei Einschränkungen tierexperimenteller Erkenntnisse von einer reduzierten funktionellen Nutzbarkeit des Knochenregenerates ausgegangen werden.

Osteoinduktive, nicht mineralische Implantatmaterialien lassen ein knöchernes Regenerat entstehen, das histologisch den Ergebnissen nach der Transplantation von autogenem Knochen ähnlich ist, jedoch nur geringe Zeichen des funktionellen Umbaus aufweist, keine Reste von Implantatmaterial zeigt und bei hoher Volumenkonstanz einer funktionellen Nutzung zugänglich sein wird.

5 Erfolgsbewertung von autogenem Knochenersatz in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

5.1 Einleitung

Die Suche nach geeigneten Knochenersatzmaterialien ist so alt wie das Auftreten knöcherner Defekte des menschlichen Skeletts. Lexer dokumentiert 1907 sicher eine erfolgreiche freie autogene Knochentransplantation.

Unter dem Eindruck zahlreicher Schuß- und Splitterverletzungen des 1. Weltkriegs praktizierte und propagierte Lindemann 1915 anhand eines umfassenden Patientengutes die Rekonstruktion des Unterkiefers mittels autogenem, aus Kompakta und Spongiosa bestehenden Beckenkammspan.

Gillies favorisiert Costochondral-Transplantate zum Ersatz des Condylus mandibularis (Gillies 1920). Dennoch bleibt das autogene Beckenkammtransplantat weiter dominierend für den Einsatz in der Kiefer- und Gesichtschirurgie.

Mit der Entwicklung der präprothetischen Chirurgie bleibt die autogene Knochentransplantation nicht mehr länger ausschließlich der Versorgung traumatischer und tumoröser Knochendefekte vorbehalten. Die Indikationen für autogene Knochentransplantate erweitern sich. So wird autogener Beckenkammknochen auch zum Aufbau des altersatrophierten Unterkieferalveolarkamms verwendet (Thoma und Holland 1951). Für die Osteoplastik bei kongenitalen Kieferspaltanomalien verwenden 1955 Schmid, Nordin, Johanson autogenen Beckenkammknochen. Schrudde und Stellmach greifen 1958 für diesen Zweck bereits auf Rippenknochen zurück (Schrudde u. Stellmach 1958).

Aus dem Bemühen um eine frühzeitige optimierte Trophik des Knochentransplantates und eine Senkung des Nekrose- und Infektionsrisikos resultieren Versuche, das freie Transplantat mikrochirurgisch zu revaskularisieren. Dies gelingt experimentell erstmals 1974 Östrup und Frederickson. Sie ersetzten einen Unterkieferabschnitt durch ein mikrochirurgisch revaskularisiertes Rippentransplantat (Östrup u. Frederickson 1974).

So alt wie die Praxis autogener Knochentransplantationen ist das Bemühen um Klärung der physiologisch- histologischen Grundlagen der Transplantatkonsolidierung. Daß die Osteogenese im Transplantat auf eine Leistung überlebender, knochenbildender Osteoblastenzellen des Periostes zurückgeht, schlußfolgert 1867 der Franzose Ollier. Damit existiert ein Widerspruch zu den Feststellungen Barths, der eine Unterbrechung der Gefäßverbindung zu den Knochenzellen unweigerlich mit deren vollständigem Untergang verbunden sah. Der Erfolg einer Knochentransplantation sei somit einzig mit einer Resorption des abgestorbenen Knochens und einem simultanen "kriechenden Ersatz" durch Knochenneubildung zu erklären (Barth 1893).

Später verweist Marchand auf die Möglichkeit des vorläufigen Überlebens oberflächlicher Osteozyten und der Zellen in den Haversschen Systemen, betont eine zügige Revaskularisierung des Transplantates jedoch als Bedingung für eine längerfristige Zellvitalität (Marchand 1901).

Die Überlebensfähigkeit der an der Transplantatoberfläche befindlichen Zellen und die herausragende Bedeutung der vorläufigen Ernährung durch Diffusion aus dem Transplantatlager belegen auch Phemisters Experimente (Phemister 1914). Die Theorie vom vollständigen Zelltod wird durch in-vitro-Versuche widerlegt. Diffusionsbarrieren, bedingt durch Hämatombildung im Transplantatgebiet oder die Densität der Kortikalis des Knochentransplantates selbst haben entscheidenden Einfluß auf die Zellprognose (Gallie u. Robertson 1928, Matti 1932, Mowlem 1944 u. 1963).

Im Disput um ein Überleben oder Absterben transplantierte Knochenzellen wurde später eine differenziertere Stellung bezogen. Knochenzellen an der Transplantatoberfläche überleben, während im Inneren des Transplantates Resorptions- und Appositionsvorgänge überwiegen. In der anhaltenden Vitalität dieser Oberflächenzellen und deren simultanen Osteogenese besteht der deutliche Vorteil frisch entnommenen, autogenen Knochens (Oklund et al. 1985).

Die Transplantateinheilung wird heute als Mechanismus zellulärer Wechselwirkungen zwischen einem Induktor- und einem Reaktorgewebe verstanden (Urist et al. 1952).

Um die Isolierung sog. "bone morphogenetic proteins", die eine Umdifferenzierung mesenchymaler Zellen in Osteoblasten bewirken sollen und um den Anteil einzelner solcher Proteinkomplexe bemüht sich bereits seit den 60er Jahren eine Arbeitsgruppe um Urist (Rodgers et al. 1998).

Die aus der Geschichte autogener Knochentransplantationen für die Praxis wesentlichen Erkenntnisse werden 1952 durch Kazanijan in noch heute gültiger Form zusammengefaßt:

- Eine adäquate Durchblutung des Transplantatlagers ist ausschlaggebend für das wesentliche Überleben oberflächlicher Transplantatzellen und deren Ernährung durch Diffusion.
- Der direkte Knochen-Knochenkontakt und eine möglichst rigide Fixation der Knochenfragmente ist wesentlich, um eine "creeping substitution" vom Empfänger- zum Transplantatknochen zu ermöglichen.
- Das freie Knochentransplantat sollte immer in gesundes Gewebe eingebettet sein. Bakteriell infiziertes oder vorbestrahltes Gewebe limitiert die positiven Transplantationsergebnisse.

In der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ist der ausgeprägte ästhetisch-kosmetische und damit auch soziale Aspekt entscheidend für einen besonders hohen Anspruch an die plastische und funktionelle Rekonstruktion knöcherner Läsionen. Bisherige Untersuchungen zu autogenen Knochentransplantationen beschränken sich in ihrer Verlaufsbeobachtung auf spezielle Indikationen bzw. Empfängerregionen.

Der Versuch, die subjektive Wertung des Patienten hinsichtlich Funktion und Ästhetik als Parameter für den Operationserfolg mit in Verlaufskontrollen einzubeziehen, wurde bereits durch Koberg (1985) unternommen. Die Bewertung des Ergebnisses einer durchgeführten Knochentransplantation kann also nicht nur allein anhand von klinischen und radiologischen Parametern erfolgen, sondern sollte die subjektive Bewertung durch den Patienten einzuschließen versuchen.

In der vorliegenden Studie zur subjektiven und objektiven Bewertung von Knochentransplantationen wird die Bewährung einzelner autogener Knochentransplantate bei ausgesuchten Indikationen evaluiert.

5.2 Zielstellung

Bislang fehlen Studien, die den postoperativen Verlauf autogener Knochentransplantationen in verschiedensten Empfängerregionen von Kiefer, Gesicht und Schädel anhand eines unselektionierten, breitgefächerten Patientengutes einer Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie untersuchen.

Eine kritische Wertung der primären Operationsindikation in ihrer Korrelation zur prognostischen Erfolgsbewertung der Transplantation ist für die möglichst komplikationslose und schnelle soziale Rehabilitation des Patienten von Bedeutung. Durch die Auswertung der Operationsindikation, Art und Dauer des jeweiligen Eingriffes, Spender- und Empfängerregion und Angaben zum postoperativen Verlauf durch die röntgenologische Diagnostik im Hinblick auf das Konsolidierungs-, Volumen- und Dichteverhalten soll eine objektive Bewertung autogenen Knochenersatzes vorgenommen werden. Die Ergebnisse beinhalten:

- die Indikationen für autogene Knochentransplantate im Kiefer- und Gesichtsbereich,
- Unterschiede von autogenem Knochenersatz und anderen Knochenersatzmaterialien und
- eine Validierung des Knochenersatzes bezüglich funktioneller und ästhetischer Therapieerfolge.

Biodynamische Knochenstoffwechselprozesse des Knochenersatzes mit autogenen Transplantaten wurden klinisch und experimentell hinreichend eruiert. Die subjektive und objektive Bewertung des autogenen Knochenersatzes ist Ziel der vorliegenden Untersuchung. Es soll so den durch die Patienten zu Recht gestellten hohen Anforderungen an eine primär zufriedenstellende, organische und soziale Rehabilitation im exponierten Kiefer- Gesichtsbereich Rechnung getragen werden. In der Gesamtbetrachtung mit anderen Knochenersatzmaterialien ist die Frage zu beantworten, ob autogener Knochenersatz dem „Gold-Standard“ der knöchernen Rekonstruktion entspricht.

5.3 Indikationen für Osteoplastiken und Empfängerregionen

Der Einsatz autogener Knochentransplantate im Kiefer- Gesichtsbereich erfolgt wie der anderer Knochenersatzmaterialien zum Ersatz von Knochendefiziten wie sie durch Atrophie, Traumen, Entzündungen, Zysten oder Tumoren entstehen sowie zum Ausgleich kongenitaler Anomalien oder erworbener Defekte. Dennoch ist selbstverständlich der operative Einsatz autogener Knochentransplantate keineswegs ausschließlich eine Domäne der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.

5.3.1 InvolutionSATrophie des Kieferkammes

Bei frühem Zahnverlust oder fortgeschrittenem Alter unterliegt besonders der Unterkieferkamm atrophischen Veränderungen, die eine Versorgung mit konventionellem, rein schleimhautgetragenen Zahnersatz oft unmöglich machen.

Das Ziel einer Osteoplastik im Kieferkambereich besteht in der Regel in der Wiederherstellung einer Prothesentauglichkeit des Kiefers zur Aufnahme mukosal oder implantatgetragenen Zahnersatzes.

Der Versorgung mit enossalen Implantaten steht im Oberkiefer häufig die zu geringe Knochensubstanz am Übergang zum Sinus maxillaris im Wege. Intrasinoidal oder supraalveolär transplanterter autogener Knochen schafft dabei im Sinne einer Sinusbodenaugmentation Abhilfe. Das Transplantat kann hierbei mandibulärer oder iliakaler Herkunft sein (Loukata et al.1992, Raghoobar et al. 1993, Jensen et al.1994).

Bei Atrophien der Maxilla oder zur Deckung kleinerer Defekte wird in der Literatur, alternativ zum Beckenkammtransplantat, die Entnahme autogenen Knochens vom Tuber maxillae und dessen

Sofortfixierung durch intraossäre Implantate beschrieben (Bruggenkate et al. 1992).

Die Kombinierbarkeit autogenen Knochenersatzes mit allogenen Ersatzmaterialien ist bei den beschriebenen Techniken gegeben (Tidwell et al. 1992).

Auch im Bereich der Mandibula steht die prothesentaugliche Rekonturierung des Kieferkammes im Vordergrund. Das Ziel besteht in einer absoluten Erhöhung des Alveolarfortsatzes durch augmentative oder Einlagerungsplastiken (Lew et al. 1991, Schettler 1991).

Während für den Alveolarkammaufbau des Unterkiefers autogener Knochen sowie lyophilisierter Knorpel als gleichberechtigt geeignet beschrieben werden, betrachtet Sailer im Oberkiefer ein autogenes, bikortikales Beckenkammtransplantat als Material der ersten Wahl (Sailer 1991).

5.3.2 Traumatische, entzündliche und tumorbedingte Defekte

Primär entstehen diese Defekte durch akut oder chronisch eintretende Schädigungen, sind also traumatisch, druckatrophisch oder entzündlich-resorptiv bedingt. Sekundär verursachen oder vergrößern häufig erst operative Maßnahmen die Knochendefizite.

Operationen maligner Tumoren nach ablativer Tumorchirurgie mit Kieferteilresektion bringen für den Patienten eine große psychische Belastung mit sich. Vor der Therapie nicht vorhandene funktionelle Beeinträchtigungen treten plötzlich postoperativ in den Vordergrund.

Eine rasche, möglichst simultane Rekonstruktion des Defektes wird nicht zuletzt nötig, um eine soziale Integration zu erhalten bzw. wiederherzustellen.

Die Rekonstruktion der Mandibula nach umfassenderen Block- oder Kontinuitätsresektionen erfolgt bevorzugt mit autogenen Beckenkammtransplantaten. Die Anwendung eines homolateral zum Unterkiefer entnommenen gewinkelten Beckenknochentransplantates ermöglicht dabei eine vorteilhafte Konturierung des Kieferwinkels (Fries u. Webner 1976).

Zumeist kann eine Prothesensuffizienz betroffener Kieferregionen erreicht werden. Enossale Zahnimplantate oder Transplantationen noch in situ befindlicher Restzähne in das autogene Beckenkammtransplantat können eine rein mukosal gelagerte Prothetik verhindern helfen (Stoll et al. 1987).

Die partielle oder vollständige Rekonstruktion des Kiefergelenkes wird ebenfalls häufig als Folge eines umfassenden Traumas oder postoperativ nach Tumorresektion erforderlich. Jedoch auch die Arthropathia deformans, Aplasien oder Hypoplasien der Kondyle und die von Boering beschriebene idiopathische Kondylus-Resorption können einen Kiefergelenkersatz erforderlich machen (Boering 1967).

Kostochondrale Rippentransplantate werden hierfür aufgrund vorteilhafter Form und Histologie favorisiert. Der chondrale Anteil des Transplantates bildet dabei den Kondylus und die Gelenkpfanne.

Während im Kieferbereich oft die Wiederherstellung mastikatorischer und phonetischer Funktionen das Hauptanliegen der Knochentransplantation ist, kann die ästhetische Rehabilitation häufig die ausschlaggebende Indikation für eine Transplantation im Bereich des Gesichtsschädels sein. Insbesondere die plastische Wiederherstellung der Jochbogen- und Nasenkontur ist durch Form- und Schattengebung wesentlich für die Gesichtsästhetik. Für die allgemeine Konturierung von Knochendefiziten im Gesichtsschädelbereich eignet sich gespaltener Schädeldachknochen hervorragend (Salyer et al. 1992a,b).

Zur Nasenrekonstruktion werden neben dem traditionellen Beckenkammspan alternativ auch die Verwendung des Proc. coronoideus mandibulae (Berry et al. 1994) oder eines Knorpel-Winkelspans vom Rippenbogen beschrieben (Andrä et al. 1991).

Für Rekonstruktionen der Orbita bietet ein vom lingualen Kortex der Mandibula entnommener Knochen eine gangbare Alternative zum Beckenkammtransplantat (Girdler u. Hosseini 1992).

5.3.3 Isolierte oder kombinierte kongenitale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (LKGS)

Viele Studien belegen die Zuverlässigkeit der autogenen Knochentransplantation als Rehabilitationsmaßnahme bei kongenitalen Lippen- Kiefer- Gaumenspalten (LKGS). Beabsichtigt werden der Verschluss buccoalveolär-oralen Fisteln, die Stützung benachbarter Zähne oder Zahnanlagen, die Formierung eines gleichmäßigen Alveolarkamms zur Erleichterung kieferorthopädischer Maßnahmen und die ästhetische Verbesserung der Oronasalregion (Cheng et al. 1994).

Nach dem Operationszeitpunkt erfolgt die Unterteilung in primäre und sekundäre Osteoplastik. Der für diese Technik genutzte Knochen ist in der Regel iliakalen, seltener costalen Ursprungs (Enemark et al. 1988, Mahn 1991, Drommer u. Musgrove.1991).

5.4 Herkunft, Arten und Entnahme der Knochentransplantate

Entsprechend den jeweiligen klinischen Ansprüchen an das Knochentransplantat existiert eine Vielzahl potentieller Spenderregionen. Wesentlich für die Auswahl des Transplantates sind folgende Erfordernisse:

- eine histologisch ähnliche Knochenstruktur wie die der Empfängerregion,
- eine dem Lagergewebe entsprechende gute Formbarkeit des Transplantates und
- eine möglichst im Aufwand geringe Entnahmetechnik ohne Sekundärmorbiditätsrisiko.

Unter diesen Aspekten wandelten sich im Laufe der Zeit Spenderregionen und Entnahmetechniken.

Das Ilium hat sich zu einer der universalen Spenderregionen für freie autogene nichtvaskularisierte Knochentransplantate entwickelt. Die leichte Zugänglichkeit, die je nach Entnahmestelle variable Dicke der Kortikalis und die große Menge der zur Verfügung stehenden Spongiosa prädisponiert das Ilium gegenüber anderen Spenderregionen. Die Verwendung von Beckenkammspanen in Verbindung mit einer möglichst rigiden Fixation durch Rekonstruktionsplatten oder Titangitter soll die Revaskularisierung erleichtern, eine frühzeitige funktionelle Belastung erlauben und in Kombination mit enossalen Implantaten eine progrediente Atrophie verhindern (Pape et al. 1994).

Die Entnahme vaskularisierter Beckenkammtransplantate ist mit einem hohen operativen Aufwand verbunden. Entsprechend ist die Anwendung eingeschränkt (Taylor et al. 1979 a,b). Der so gewonnene osteokutane Lappen findet beispielsweise zur Rekonstruktion der Mandibula Verwendung.

Diesen Vorteilen steht ein gegenüber anderen Spenderregionen erhöhtes Komplikationsrisiko für die Entnahme gegenüber. Es wird über das Auftreten von größeren (Herniation von Beckenweichteilen, Gefäßverletzungen, schwere Wundinfektionen, Nervenverletzungen, massive Hämatombildungen, Beckenfrakturen) und kleineren (oberflächliche Infektionen, Serom- oder Hämatombildungen) Komplikationen berichtet (Cocking 1971, Arrington et al. 1996).

Schon früh finden sich in der Literatur Aufzeichnungen über die Verwendung von Rippentransplantaten zur Deckung knöcherner Defekte im Mandibula- und Schädelbereich (Macewen 1912, Kappis 1915). Bei der Verwendung ganzer Rippenstücke wurde bald deutlich, daß die außerordentlich dichte Rippenkortikalis beinahe jede Einsprossung von Blutgefäßen verhindert. Lediglich im Bereich der an den Resektionsenden freiliegenden Spongiosa war die Vaskularisation via offenkundiger Volkmannscher Kanäle ungehindert möglich. Seitdem wurden zunehmend gespaltene Rippentransplantate verwendet (Brown 1917, Ballin 1921). Spezielle Risiken bei der Entnahme von Rippentransplantaten sind die Entstehung einer Pleuritis oder eines Pneumothorax .

Insbesondere vor und nach dem 2. Weltkrieg wurden Kortikalis- und Spongiosatransplantate von der anteromedialen Tibiaoberfläche bevorzugt. Der relativ leichten Entnahmetechnik steht jedoch eine Reihe von Problemen gegenüber, die die Transplantatentnahme von dieser Region heute eher zur Ausnahme werden lassen. Bei der wiederholten Gewinnung oder der Entnahme von größeren Transplantaten kam es zu einer erheblichen Tibiadeformierung, die häufig zu sekundären Frakturen führte und die Ursache für rezidivierende Schmerzen in der Region darstellte (Cutting et al. 1990).

Die Spongiosaentnahme über einen schneidenden Hohlzylinder (Trokar) vermag diese Komplikationen zu vermeiden (van-Damme u. Merkx 1996).

Für die Entnahme vaskularisierter freier Knochentransplantate ist die Fibula prädisponiert. Erwiesenermaßen ist die A. peronea dominierend für die Ernährung des Knochens und gewährleistet einen gut vaskularisierten Knochentransfer. Hauptanwendungsgebiet ist die Traumatologie der unteren Extremitäten. Dieses Transplantat bewies jedoch auch für Orbita-, Mittelgesichts- und Unterkieferrekonstruktionen seine Eignung (Schustermann et al. 1993).

Die Skapula wird hauptsächlich für den vaskularisierten Knochenersatz herangezogen. Am häufigsten kommt der kaudolaterale Anteil des Schulterblattes, gefäßgestielt an der A. circumflexa scapulae, zur Anwendung. Bei notwendigen distanzgestielten Skapula-Transplantaten beschreiben Kärcher (1991) und Soost (1995) die Nutzung des Ramus angularis der A. thoracodorsalis. Komplikationen bestehen in der Ausbildung einer Scapula alata bei iatrogener Schädigung der Serratusmuskulatur und der Musculi teres major et minor. Um diese zu vermeiden, muß besonders auf eine sorgfältige Reinsertion der mobilisierten Muskulatur an den zugehörigen Skapulaabschnitten geachtet werden.

Calvaria-Knochen, der für Rekonstruktionen im Kiefer- Gesichtsbereich als Knochentransplantat verwendet wird, ist die mögliche Vereinigung von Spender- und Empfängerregion in einem Operationsfeld vorteilhaft. Die bei der Entnahme von Rippen- oder Beckenkammtransplantaten erforderliche Anlage eines zweiten Operationsfeldes ist für Arzt und Patienten weniger komfortabel, mit Lagerungswechsel verbunden und damit zeitintensiver. Donor- und Empfängerseite sind bei der Gewinnung der Calvaria gemeinsam membranösen Ursprungs, weisen eine morphogenetisch ähnliche Struktur auf und bewirken damit eine deutlich geringere Resorptionsrate als dies bei Knochen enchondraler Genese der Fall ist (Smith 1974, Zins u. Whitaker 1979). In der Regel erfolgt an der Calvaria die Entnahme von Spalttransplantaten, bestehend aus der Lamina externa oder interna (McCarthy u. Zide 1984). Für kleinere Transplantate kann die Spaltung in situ erfolgen. Die Tabula externa wird zum Ausgleich knöcherner Defizite im Bereich von Jochbein, Maxilla, Mandibula, Schädeldach und Orbita verwendet (Petroff et al. 1987).

In der Literatur finden sich weitere, weniger gebräuchliche Spenderregionen für autogene Knochentransplantate. Für die Gaumenspaltosteoplastik aus der Kinnregion verwendeter bikortikaler Knochen bietet den Vorteil einer äquivalenten Knochenstruktur und kann damit als besonders geeignet gelten (Hoppenreijns et al. 1992). Eine radiologisch verifizierbare bessere Inkorporation des Transplantates von der Mandibula als vom Beckenkamm wird von einzelnen Autoren favorisiert (Witsenburg u. Remmelink 1993).

Anteile der Maxilla oder das Tuber maxillae können zum Aufbau des atrophierten Alveolarkamms verwendet werden (Jensen et al. 1998). Im Mandibulabereich stellen der Proc. coronoideus, der linguale Cortex und die Kinnregion potentielle Entnahmestellen für autogenen Knochen dar (Hong et al. 1989). Der Processus coronoideus erwies seine besondere Eignung für die Nasenaufbauplastik; der lingulae Cortex für die Osteoplastik bei Kieferspaltmißbildungen und bei manifester Alveolarkammatrophy (Berry et al. 1994).

5.5 Heilungsverlauf nach Knochentransplantationen

Die physiologischen Mechanismen der Knochenbildung und deren Regulationsmechanismen sind besonders in den vergangenen 30 Jahren umfangreich erforscht worden. Eine themenrelevante Darstellung erfolgte bereits im Kap. 3.2 der vorliegenden Arbeit.

Im folgenden soll das biologische Verhalten des Knochens nach Transplantation dargestellt werden. Bei allogenen Knochentransplantationen ist der Heilungsverlauf lediglich vom Prozeß der Osteoinduktion geprägt. Die Frühosteogenese durch Osteokonduktion kann kaum stattfinden, da die dafür erforderliche postoperative Vitalität der Zellen an der Transplantatoberfläche nicht gewährleistet werden kann. So erfolgt nur anfänglich die diskrete Bildung von Geflechtknochen. Zwischen dem 7. und 30. Tag jedoch beginnt eine massive Antigen-Antikörperreaktion, die das vollständige Absterben des Transplantates zur Folge hat. Erhalten bleibt die artspezifische jedoch individualunspezifische Knochengrundsubstanz. In der Folge werden über die bereits beschriebenen

Induktionsreize auch hier im Transplantatlager undifferenzierte Mesenchymzellen zu einer spezifischen Zelleistung der Knochenneubildung angeregt. Der bei der allogenen Knochentransplantation für den einphasigen Heilungsverlauf ausschlaggebende Induktionsprozeß ist jedoch deutlich ineffizienter als bei den autogenen und wird zudem von den immunologischen Abwehrmechanismen unterdrückt (Schweiberer 1971). Dies wirkt sich insbesondere bei infektionsgefährdetem, gefäßarmem und instabilem Transplantatlager auf den längerfristigen Operationserfolg aus. Neuere Untersuchungen zeigen, daß der Einsatz von Fibrinadhäsiva die Revaskularisierung und die Migration von Mesenchymzellen und Fibroblasten in die Transplantatregion zu beschleunigen vermag (Tayapongsak et al. 1994). Die bei der Transplantation autogenen Knochens für den Transplantationserfolg ausschlaggebende Phase der Osteoinduktion soll so forciert werden. Unabhängig von der Transplantatform und der Osteogenese hilft das Transplantat dem Lagerknochen bei der Korrektur des Defektes, indem es die Weichgewebe vom Defektbereich fernhält und gleichzeitig als Osteokonduktor bzw. Steuerer der Knochenbildung wirksam wird.

5.6 Validierbarkeit

Für die Beurteilung des postoperativen Verlaufs nach autogener Knochentransplantation sind zwei Kriterien entscheidend:

- die subjektive Beurteilung seitens des Patienten unter ästhetischen und funktionellen Aspekten und
- die objektive Beurteilung seitens des Arztes unter klinischen Gesichtspunkten.

Wesentlich für die Bewertung des Operationsergebnisses ist eine gewissenhafte Dokumentation der prä- und postoperativen Situation.

5.6.1 Röntgen

Die Röntgendichte des transplantierten Knochens ermöglicht unmittelbar postoperativ eine Beurteilung des Operationsergebnisses auch im objektiven Vergleich zu den präoperativen Aufnahmen. Möglichst identische Röntgenprojektionen und Durchleuchtungsstärken sind dafür die Voraussetzung.

Die Nativdiagnostik nimmt in vielen Kliniken immer noch bis zu 46,7 % des Aufnahmeumfangs ein. Dabei wird die Einzelzahnaufnahmetechnik am häufigsten angewendet, gefolgt von Nasennebenhöhlen-, Schädel (p.a.)-, Okklusall- und seitlichen Fernröntgenaufnahmen (Fuhrmann 1987). Das konventionelle Orthopantomogramm ersetzt zunehmend die zuvor genannten Aufnahmetechniken. Die exakte Reproduzierbarkeit dieser Aufnahmetechniken führt zu einer Präzision der Aussagen zum Verlauf nach Knochentransplantationen. Durch die Superposition von Folgeaufnahmen lassen sich geeignet Abbau- und Umbauvorgänge nach Knochentransplantationen beurteilen.

5.6.2 Computertomographie (CT)

Bei diesem auf der konventionellen Transversal-Tomographie basierenden röntgendiagnostischen Verfahren wird mittels eines gekoppelten Röhren-Detektorsystem ein elektronischer Rechner zum Bildaufbau verwendet. Im Vergleich zur konventionellen Röntgendiagnostik lassen sich Strukturen mit geringen Dichteunterschieden differenzieren. Die Kontrastaufklärung ist höher. Die gängigen Schichtdicken liegen zwischen 1 und 10 mm. Die dreidimensionale Darstellung (3D-CT) des knöchernen Schädels gestattet eine anschauliche Gesamtbeurteilung des Transplantationsergebnisses und des Transplantatvolumens (Jensen et al. 1994). Dennoch bleibt das

CT im Verhältnis zu anderen Untersuchungstechniken bestimmten Detailfragestellungen vorbehalten. Es ist ein geeignetes Mittel für die Beurteilung von lokalen Konsolidierungsvorgängen. Knochen-Resorptionsvorgänge können indirekt über die Darstellbarkeit von knochenersetzenden Weichteilstrukturen quantitativ erfaßt werden. Kernspintomographische Untersuchungen vermögen diese noch zu präzisieren ohne eine Eignung für knöcherne Struktur- und Dimensionsbeurteilungen zu besitzen (Schmelzle et al. 1987).

5.7 Nuklearmedizinische Untersuchungstechniken

Die Prinzipien der Szintigraphie sind zum Verständnis der Zielsetzung der Untersuchung in Kap. 4.2.1.1 beschrieben. Ausdehnung und Kinetik physiologischer und pathologischer Knochenumbauvorgänge können qualitativ und semiquantitativ beurteilt und bildlich dargestellt werden. Kontur, Form und Struktur des transplantierten Knochens sind dagegen nur durch die dargestellten radiologischen Untersuchungstechniken beurteilbar.

Die planare Szintigraphie gibt die Einheilung des Knochentransplantates drei bis sechs Wochen vor der Standard-Röntgenaufnahme wieder (Stevenson et al. 1974). Eine vermehrte Nuklidanreicherung im Transplantatgebiet findet sich im Vergleich zum umgebenden Knochen bis zu einem Jahr nach der Transplantation (Soma et al. 1988). Das Ausmaß der lokalen Aktivitätsaufnahme ist abhängig vom Volumen eines Knochenabschnittes, von der Durchblutung und von der lokalen Osteoblastentätigkeit (Rosenthal u. Lisbona 1984). Bei Knochentransplantaten bildet die Knochenstoffwechselaktivität einen sensitiven Kontrollparameter für die Transplantateinheilung. Der Nachweis der Revaskularisierung und Revitalisierung freier Knochenspongiosatransplantate gelingt über den Aktivitätsnachweis des Tracers frühzeitig, unabhängig vom radiologischen Befund. Diese zeitlich hohe Sensitivität bezüglich der Transplantatvitalität ist insbesondere dann wichtig, wenn weitere therapeutische Maßnahmen vom Erfolg der Transplantation beeinflusst werden. Eine verminderte Anreicherung des Tracers im Transplantat belegt eine ausbleibende Revitalisierung und die tendentielle Entstehung einer Pseudoarthrose (Boettger et al. 1982).

In über 80 % der Fälle dokumentiert die Szintigraphie zuverlässig den klinischen Zustand bei solchen Erkrankungen, die auf funktionellen Aktivitätsänderungen des Stoffwechsels beruhen, wie Osteomyelitiden, Bruchspaltinfektionen und Osteoradionekrosen (Kasperk et al. 1987). Über das Maß der Aktivitätsbestimmung sind die Feststellung von Stärke und Ausdehnung der Knocheninfektion und die Verlaufskontrolle bei antibiotischer oder operativer Therapie möglich.

Die Festlegung des günstigsten Transplantationszeitpunktes bei Beeinträchtigungen des Lagergewebes durch Infektion oder Bestrahlung kann vorteilhaft mittels der Szintigraphie erfolgen (Ewers et al. 1978).

Die Single-photon-emission-tomography (SPECT) arbeitet im Gegensatz zu den szintigraphischen Planaraufnahmen mittels einer tomographischen Arbeitsweise. Durch diese wird eine deutlich verbesserte Kontrastauflösung erreicht, da so die szintigraphische Nebenaktivität der Gewebe außerhalb der Abbildungsschicht ausgeschaltet wird. Durch die selektive Darstellung einzelner Schichten ist sie geeignet, lokale Störungen bei der Einheilung von Knochentransplantaten zu erfassen und ist somit dem planaren Szintigramm überlegen (Greenspan 1993).

Bei mikrochirurgisch vaskulär anastomosierten Transplantaten kommt es in der ersten Woche postoperativ zu einem starken Aktivitätsanstieg, der dann bis zur siebten Woche abfällt. Dagegen zeigen freie Knochentransplantate erst sechs bis sieben Wochen nach der Transplantation eine Aktivitätssteigerung. Die entscheidende Phase der Transplantateinheilung liegt also offenbar in den ersten sieben Wochen postoperativ. Aus diesem Grunde sind szintigraphische Untersuchungen in diesem Zeitraum, beginnend in der ersten postoperativen Woche, von besonderer Bedeutung (Eckelt et al. 1994, Soost et al. 1999).

5.8 Material und Methode

Insgesamt 85 Patienten der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie/ Plastische Operationen des Universitätsklinikums Charité unterzogen sich im Behandlungszeitraum von 1984 bis 1994 einer freien autogenen Knochentransplantation. Anhand der aus den Archiven ermittelbaren Krankengeschichten und Röntgendokumentationen erfolgte retrospektiv für alle Patienten eine standardisierte Erfassung der im folgenden näher beschriebenen Parameter. Die individuellen Diagnosen der Patienten wurden im Sinne der statistischen Auswertbarkeit in fünf Gruppen zusammengefaßt (Mißbildungssyndrom, Trauma, Tumor, Osteomyelitis und Unterkieferalveolarfortsatzatrophie). Eine nähere Differenzierung der Tumoren hinsichtlich ihrer Dignität wurde ausgeschlossen.

Die Charakterisierung des transplantierten Knochens erfolgte anhand der Patientendokumentation, in dem Spender- und Empfängerregionen gegenübergestellt und die Transplantate entsprechend ihrer Zusammensetzung eingeteilt wurden. Hinweise zum verwendeten Osteosyntheseverfahren spiegeln Veränderungen operativer Verfahren wider.

Der postoperative Heilungsverlauf wird bezüglich der Prognose der Transplantation evaluiert. Die Art der Wundheilung konnte für alle Patienten isoliert und in Korrelation zur jeweiligen Ausgangsdiagnose sowie in Abhängigkeit von wichtigen Begleitparametern, wie Antibiose, Radiatio und Chemotherapie erfaßt werden.

Die ambulanten Krankengeschichten lieferten nach Abschluß des ersten stationären Aufenthaltes Informationen über eventuelle Spätkomplikationen, wie Transplantatverluste durch progrediente Resorption oder Infektion und die Regelmäßigkeit der Entfernung des in situ befindlichen Osteosynthesematerials.

Der Vergleich unmittelbar postoperativer Röntgenaufnahmen mit späteren, ambulant durchgeführten Kontrollen, gestattete Aussagen über den postoperativen Knochenumbau, Änderungen der Knochendichte, Knochenresorption oder appositionelle Knochenumbauten.

Von Bedeutung war daher die Möglichkeit 36 (42,4 %) der insgesamt 85 untersuchten Patienten nochmals einer gezielten klinischen und radiologischen Nachuntersuchung unterziehen zu können. Es wurde eine objektive Einschätzung des ästhetischen und funktionellen Behandlungsergebnisses anhand der Narben, Okklusions- und Artikulationsverhältnisse vorgenommen.

Nach Eingriffen an zahntragenden Abschnitten von Ober- oder/und Unterkiefer wurde das Prothesenlager im Hinblick auf eine Suffizienz für prothetischen Zahnersatz bewertet. Die tatsächlich vorhandene prothetische Versorgung in Form von periodontal, mukosal oder implantatgetragenen Zahnersatz gibt Auskunft über die bevorzugte Art der prothetischen Rehabilitation in Ober- und Unterkiefer.

Eine abschließende Röntgenkontrolle lieferte objektive Daten zum aktuellen Stand der Transplantatkonsolidierung und zu eventuellen Resorptionsvorgängen in der Transplantatregion.

Die klinische Nachuntersuchung durch den Arzt wurde ergänzt durch eine anamnestische Patientenbefragung. Hier hatten die Patienten Gelegenheit, eine subjektive Einschätzung des funktionellen und ästhetischen Behandlungsergebnisses vorzunehmen. Bestehende schmerzbedingte Beschwerden wurden hinsichtlich ihrer Lokalisation in Spender- und Empfängerregion und ihrer Quantität und Qualität erfaßt.

Angaben zur beruflichen Resozialisierung (Invalidisierung, Arbeitslosigkeit, eingeschränkte Berufsfähigkeit) sollen die Frage der sozialen Rehabilitation durch knöcherne Rekonstruktionen klären.

Die Datenerfassung erfolgte unter standardisierten Bedingungen durch spezielle, vor Untersuchungsbeginn erarbeitete Erhebungsbögen. Für die Angaben der Patienten wurden ebenfalls standardisierte Fragebögen zur Anwendung gebracht, mit deren Hilfe die Patienten subjektiv Stellung beziehen konnten.

Die im selben Untersuchungszeitraum durchgeführten 21 Transplantationen mit lyophilisiertem

allogenen Knochen wurden lediglich zahlenmäßig dokumentiert und waren nicht Untersuchungsgegenstand des vorliegenden Teils der Studie.

Eine deskriptiv-statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Chi -Quadrat Testes.

5.9 Ergebnisse

5.9.1 Zusammensetzung des Patientengutes

85 Patienten unterzogen sich im Untersuchungszeitraum 1984 bis 1994 einer autogenen Knochentransplantation. 36 Patienten (42,2 %) wurden bestimmt, die in Ergänzung zur rein retrospektiven auch einer klinischen Nachuntersuchung unterzogen wurden. Die meisten (45,9 %) der untersuchten Patienten gehörten der Altersgruppe der 20 bis 40jährigen an. Zahlenmäßig folgt die Altersgruppe der 40 - 60jährigen (30,6 %) und die der bis 20jährigen (15,3 %). Mit nur 8, 2 % der Patienten stellt die Altersgruppe über 60 Jahre den geringsten Anteil der Patienten. Der Anteil männlicher Patienten (61,2 %) ist insgesamt höher als der der weiblichen (38,8 %). In der Altersgruppe der 40 bis 60jährigen Patienten bestehen keine Unterschied zwischen den Geschlechtern (beide 15,3 %) (Abb. 40).

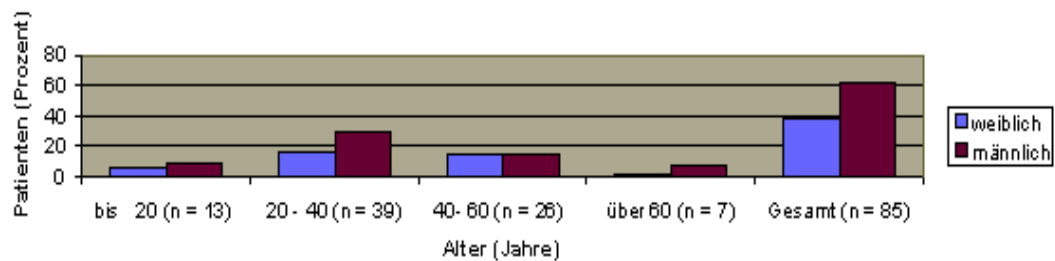


Abb. 40: Alters- und Geschlechtsverteilung bei Patienten mit autogener Knochentransplantation

5.9.2 Diagnose und Therapie

Die häufigsten Indikationen für autogene Knochentransplantationen ergeben sich bei kongenitalen Mißbildungen (47,0 % aller Patienten, $p < 0,001$). Am häufigsten kam autogener Knochen für die Kieferspaltosteoplastiken bei Patienten mit LKGS- Spalten in der Altersgruppe bis 20 Jahre (53,8 % der Altersgruppe) und für augmentative Osteoplastiken bei Kiefer-Gesichtsdysplasien in der Altersgruppe zwischen 20 und 40 Jahren (46,2 % der Altersgruppe) zur Anwendung.

Bei 22,3 % der Patienten wurde autogener Knochen im Rahmen der Wiederherstellungschirurgie nach ablativer Tumorchirurgie transplantiert. Diese Eingriffe wurden mit besonderer Häufung in der Altersgruppe der 40 bis 60jährigen vorgenommen (46,2 % der Altersgruppe). Die Folgen von Traumata im Kiefer-Gesichtsbereich (Pseudarthrosen, Defektfrakturen, Volumenverluste) erfahren eine operative Versorgung unter Verwendung autogener Knochentransplantate ohne gesonderte Häufung in einer bestimmten Altersgruppe (24,7 %).

Andere knöcherne Defizite, beispielsweise im Rahmen von Osteomyelitiden (3,5 %) oder durch Atrophien des Unterkiefer- Alveolarfortsatzes (2,4 %), werden seltener durch autogenen Knochen rekonstruiert.

Die operative Zielsetzung besteht bei 58,8 % der Patienten in einer kombinierten Verbesserung von Ästhetik und Funktion. Die reine Optimierung der Ästhetik steht am häufigsten nach kongenitalen Mißbildungen (18,8 %) im Vordergrund, nach Traumata (5,6 %) mehr die Wiederherstellung der Funktion (Abb. 41).

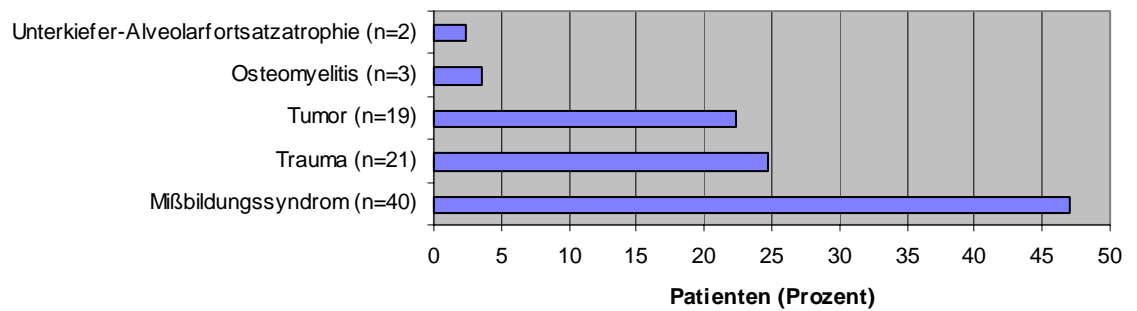


Abb. 41: Indikationen für autogene Knochentransplantate (n=85)

5.9.3 Dignität der Tumoren bei rekonstruktiver Defektchirurgie

Im Rahmen rekonstruktiver Defektchirurgie erfolgte bei den von malignen Tumoren betroffenen Patienten am häufigsten die Knochentransplantation (73,7 %). Dagegen nahm die autogene Transplantation zur Rekonstruktion nach Entfernung benigner Tumoren nur 26,3 % ein.

5.9.4 Transplantate und Empfängerregionen

Als Spenderregion für autogene Knochentransplantate wurde am häufigsten das Ilium herangezogen (74,1 %). Der dort entnommene Knochen wurde mit signifikant größter Häufigkeit ($p < 0,001$) in den Bereich der Mandibula (31,8 %) und mit etwas geringerer Häufung in den der Maxilla (16,4 %) transplantiert. Weitere Empfängerregionen ohne signifikante Unterschiede stellte das Os nasale (10,6 %), das Os zygomaticum (5,9 %) und die Orbita (3,5 %) dar. Unter allen Knochentransplantaten überwiegt mit 80,2 % deutlich der autogene Knochen gegenüber dem lyophilisierten (19,8 %). Der lyophilisierte Knochen wurde am häufigsten im Bereich der Maxilla und Mandibula verwendet (Tab. 8).

Tab. 8: Arten autogener Knochentransplantate, lyophilisierter Knochen und deren Empfängerregionen

	Autogener Knochen			Allogener Knochen
	Ilium	Costa	Gesamt	Gesamt
EMPFÄNGER-REGION				
Maxilla	24 (28,2 %)	0	24 (28,2 %)	10 (47,6 %)
Mandibula	33 (38,8 %)	0	33 (38,8 %)	6 (28,6 %)
Orbita	3 (3,5 %)	0	3 (3,5 %)	0
Os nasale	11 (12,9 %)	0	11 (12,9 %)	2 (9,5 %)
Os zygomaticum	8 (9,4 %)	1 (1,2 %)	9 (10,6 %)	3 (14,3 %)
Os frontale	5 (5,9 %)	0	5 (5,9 %)	0
Gesamt	84 (98,8 %)	1 (1,2 %)	85 (100 %)	21 (100 %)

Kombinierter, aus Spongiosa und Kortikalis bestehender Knochen wurde am häufigsten transplantiert (82, 8 %). 24,7 % der autogenen Knochentransplantate waren spongiösen Ursprungs (Tab. 8).

5.9.5 Operationsmerkmal

Eine direkte Fixation des Transplantates durch Osteosynthesematerial erfolgte bei 54,1% der untersuchten Patienten. Bevorzugt wurde dann die Osteosynthese mittels Metallplatte (29,4 %) und Drahtligatur (20,0 %) vorgenommen (Tab. 9).

Tab. 9: Osteosynthesematerial bei autogenen Knochentransplantationen

OSTEOSYNTHESEMATERIAL	PATIENTEN
Zugschraube	3 (3,5 %)
Metallplatten	25 (29,4 %)
Drahtligatur	17 (20,0 %)
enossale Implantate	1 (1,2 %)
Gesamt	46 (54,1 %)
ohne Osteosynthese	39 (45,9 %)

5.9.6 Ergebnisse der klinischen Untersuchung

Zur Auswertung gelangten 36 Patienten, die zur subjektiven Einschätzung des Behandlungsergebnisses befragt und einer klinischen Untersuchung unterzogen wurden.

5.9.6.1 Ästhetik

63,9 Prozent aller nachuntersuchten Patienten mit autogenen Knochentransplantaten erlangten durch den Eingriff eine vollständige Wiederherstellung von Funktion und Ästhetik. Die Gesichtssymmetrie blieb bei 86,1 % der Patienten gewahrt. Das direkte Operationsgebiet stellte sich bei 77,8 % frei von hypertrophen Narben und entzündlichen Alterationen unauffällig dar (Tab. 10).

Tab. 10: Subjektive Einschätzung der Ästhetik bei autogenen Knochentransplantationen

	Gesichtshälften symmetrisch	Operationsgebiet unauffällig	Wiederherstellung von Funktion und Ästhetik
ja	31 (86,1 %)	28 (77,8 %)	23 (63,9 %)
nein	5 (13,9 %)	8 (22,2 %)	13 (36,1 %)

5.9.6.2 Narbenverhältnisse

Bei 77,7 % aller nachuntersuchten Patienten lagen reizfreie, unauffällige Narbenverhältnisse vor. Die Ausdehnung der entstandenen Narben lag mehrheitlich (97,2 %) zwischen 2 und 10 cm.

Die bei 22,3 % der Patienten vorliegende ästhetisch beeinträchtigende Narbenbildung wird durch einziehende Atrophien (19,4 %) und Adhärenzen zur knöchernen Unterlage (11,1 %) verursacht. Die Ausdehnung der Narben liegt in Abhängigkeit von der Art des Eingriffes mehrheitlich (66,6 %) zwischen 4 und 10 cm.

5.9.6.3 Mandibulo - maxilläre Relation

47,6 % der Patienten mit Eingriffen im Dentoalveolarbereich besitzen postoperativ unauffällige Okklusionsverhältnisse, eine iatrogene mandibuläre Prognathie findet sich bei 28,6 % der Untersuchten. Bei 14,3 % der Untersuchten liegt eine eingeschränkte Mundöffnung II. Grades, bei 9,5 % eine III. Grades vor.

5.9.6.4 Artikulationsverhältnisse

52,4 % aller Untersuchten weisen vollständig unauffällige Artikulationverhältnisse auf. Dysharmonien der Kiefergelenksfunktion (Geräusche) sind die häufigsten (38,1 %) Artikulationsstörungen, insbesondere nach Unterkieferresectionen. Pro-, Retro- oder Laterotrusionen konnten am wenigsten häufig (19,0 %) nachgewiesen werden (Tab. 11).

Tab. 11: Artikulationsverhältnisse nach autogener Knochentransplantation

Artikulation	pathologisch	unauffällig
Protrusion	5 (23,8 %)	16 (76,2 %)
Retrusion	5 (23,8 %)	16 (76,2 %)
Laterotrusion	3 (14,3 %)	18 (85,7 %)
Kiefergelenkgeräusche (Kgg.)	8 (38,1 %)	13 (61,9 %)
Mundöffnung	5 (23,8 %)	16 (76,2 %)
Protrusion + Retrusion	5 (23,8 %)	16 (76,2 %)
Pro-/ Retrusion + Laterognathie	4 (19,0 %)	17 (81,0 %)
Pro. +Ret. + Lat. + Kgg.	10 (47,6 %)	11 (52,4 %)
Gesamtartikulation (Pro. + Ret. + Lat. + Kgg.+ Mu.öff.)	10 (47,6 %)	11 (52,4 %)

5.9.6.5 Prothetische Versorgung bei komplexer Rehabilitation

Bei gegebener Indikation und mit dem Ziel der kaufunktionellen Rehabilitation nach autogener Knochentransplantation erfolgte postoperativ bei 60 % der Patienten eine suffiziente prothetische Versorgung. Diese bestand bei 20 % der Patienten aus einem totalprothetischen Ersatz beider Kiefer und bei 25 % aus einer isolierten Versorgung im Ober- und bei 15 % im Unterkiefer.

83 % der Patienten wurden durch partialprothetischen und 17 % durch totalprothetischen Zahnersatz versorgt. Überwiegend (58,4 %) ist dieser parodontal und weniger häufig (33,3 %) mukosal gelagert.

Das intraorale Prothesenlager stellt sich bei allen Patienten reizlos dar. Eine erhaltene Alveolarkammkontur und damit eine vollständige Prothesensuffizienz ist bei 70 % der Patienten gegeben. Im Unterkieferbereich (20 %) ist der Anteil der Patienten mit einer durch Atrophie und Volumenverlust gegebenen Protheseninsuffizienz signifikant höher als im Oberkieferbereich ($p < 0,05$). Entsprechend ist die Möglichkeit für eine suffiziente prothetische Rehabilitation im Oberkieferbereich mit 40 % der Patienten häufiger gegeben als im Unterkieferbereich (15 % der Patienten).

5.9.6.6 Klinische Beurteilung der Transplantatregion

Die palpatorische Beurteilung des Transplantatknochens am Übergang zum umgebenden Knochenlager zeigt bei 44,4 % der Patienten Volumendefizite oder -überschüsse. Bei 19,4 % der Patienten ist die Haut alteriert und narbig fixiert. Eine An- oder Hypästhesie im Innervationsgebiet sensibler Nerven in der Transplantatregion beschreiben 33,3 % der Patienten.

5.9.6.7 Befunde bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

91,7 % der nachuntersuchten Patienten mit operativ versorgten Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, die einer Osteoplastik mit autogenem Knochen unterzogen wurden, befanden sich parallel zur kieferchirurgischen auch in kieferorthopädischer Behandlung. Unter dieser kombinierten Behandlungsform konnte bei 25 % der Patienten ein vollständiger und bei 41,7 % ein teilweiser dentaler Lückenschluß erreicht werden. Nach kieferorthopädischer Therapie lagen bei keinem der

nachuntersuchten Patienten Störungen der mastikatorischen Funktionen vor. Signifikante Unterschiede im Behandlungsergebnis zwischen Patienten mit orthognathologischer Behandlung und ohne können aufgrund der geringen Fallzahlen hier nicht belegt werden (Tab. 12).

Tab. 12: Chirurgisches Behandlungsergebnis in Abhängigkeit von einer kieferorthopädischen Nachbehandlung bei Patienten mit LKG-Spalten (n = 20)

KIEFERORTHOPÄDISCHE NACHBEHANDLUNG		
	mit	ohne
	11 (91,7 %)	1 (8,3 %)
dentaler Lückenschluß		
vollständig	3 (25,0 %)	0
partiell	5 (41,7 %)	
keiner	4 (33,3 %)	1 (8,3 %)
Schluckaktbehinderung	0	
mit	0	0
keine	11 (91,7 %)	1 (8,3 %)

5.9.7 Verlaufsparemeter bei autogenen Knochentransplantationen

5.9.7.1 Frühe postoperative Wundheilung in Abhängigkeit von Vor- und Nachbehandlung

50,6 % der Patienten erhielten während des stationären Aufenthaltes eine systemische Antibiose. Bei 75,3 % der Patienten wurden postoperativ Primärheilungen registriert. 7,1 % waren einer sekundären Wundheilung zugänglich. 17,6 % der Patienten erlitten Wundheilungsstörungen, die eine operative Revision oder die Transplantatentfernung erforderlich machten. Unter einer peri- und postoperativen Antibiose traten signifikant weniger Wundheilungsstörungen auf als ohne perioperativen antibiotischen Schutz. Trotz Antibiose kam es bei den Patienten, die einer Radiotherapie ausgesetzt waren, zu signifikant ($p < 0,001$) mehr Wundheilungsstörungen als ohne antibiotischen Schutz (Abb. 42).

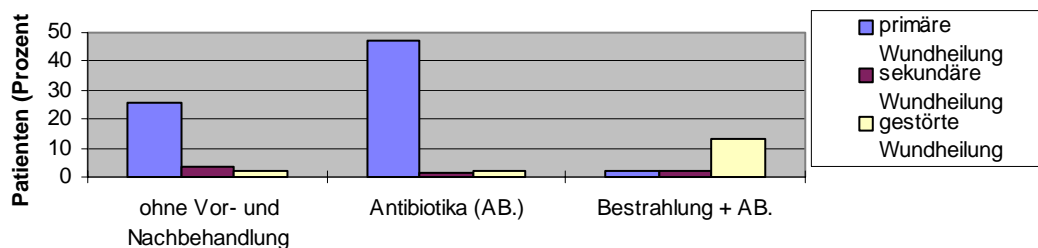


Abb. 42: Wundheilung in Abhängigkeit von Antibiose und Bestrahlung

5.9.7.2 Wundheilung in Abhängigkeit von der Transplantationsdiagnose

Eine primäre, komplikationslose Wundheilung findet sich am signifikant häufigsten bei der Korrektur von kongenitalen Mißbildungen (87,5 %) und traumatisch entstandenen Knochendefekten (85,7 %).

Die Rekonstruktion nach ablativer Tumorchirurgie ging am häufigsten mit einer sekundären Wundheilung (31,6 %) oder gar einer gestörten Wundheilung mit Transplantatverlust (52,6 %) einher (Tab. 13).

Tab. 13: Wundheilung in Abhängigkeit von der Diagnose

Diagnose	Wundheilung		
	Primär	sekundär	gestört
Mißbildung (n=40)	35 (87,5 %)	2 (5,0 %)	3 (7,5 %)
Trauma (n=21)	18 (85,7 %)	1 (4,8 %)	2 (9,5 %)
Tumor (n=19)	6 (31,6 %)	3 (15,8 %)	10 (52,6 %)
Alveolarfortsatzatrophie (n=2)	2 (100 %)	0	0
Osteomyelitis (n=3)	3 (100 %)	0	0

5.9.7.3 Späte postoperative Wundheilung in Abhängigkeit von Vor- und Nachbehandlung

18 % der Patienten erlitten postoperativ (>20 Tage postop.) eine Infektion, die operative Revisionen mit teilweiser oder vollständiger Entfernung des Transplantates erforderlich machten. Eine nahezu vollständige postoperative Resorption des Transplantates fand sich bei 9 % der Patienten.

Ein weder durch Infektion noch Resorption beeinträchtigter komplikationsloser ambulanter Verlauf war bei 73 % der Patienten zu verzeichnen. Infektionen traten am häufigsten (10,6 %) in den ersten drei postoperativen Monaten auf. Progrediente Resorptionsvorgänge stellten dagegen erst zwischen dem dritten und achten Monat ein häufigeres Problem dar. Die Entfernung von Osteosynthesematerial wurde bei 20 % der Patienten erforderlich (Abb. 43).

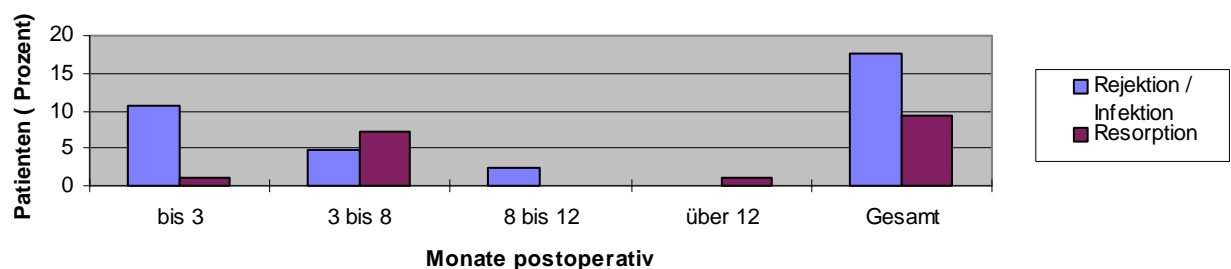


Abb. 43: Postoperativer Transplantatverlust durch Infektion und Resorption

5.9.8 Retrospektive Evaluierung klinisch untersuchter Patienten

5.9.8.1 Einschätzung des funktionellen und ästhetischen Behandlungsergebnisses

Das funktionelle Behandlungsergebnis wird generell weniger kritisch und damit positiver bewertet als das ästhetische. Die deutliche Mehrheit der Befragten bewertete ihr funktionelles Behandlungsergebnis als 'sehr gut' (66,7 %) und 'gut' (19,4 %). Nur wenige schätzten dieses Ergebnis mit 'befriedigend' (11,8 %) oder 'mangelhaft' ein (2,1 %). Befragt nach der Ästhetik gaben signifikant weniger (41,7 %) der Patienten ein 'sehr gutes' Operationsergebnis an, als bei der funktionellen Einschätzung. Eine nur 'befriedigende' Ästhetik wird signifikant häufiger (22,2 %) beschrieben, als ein nur 'befriedigendes' funktionelles Behandlungsergebnis (11,1 %) (Abb.44).

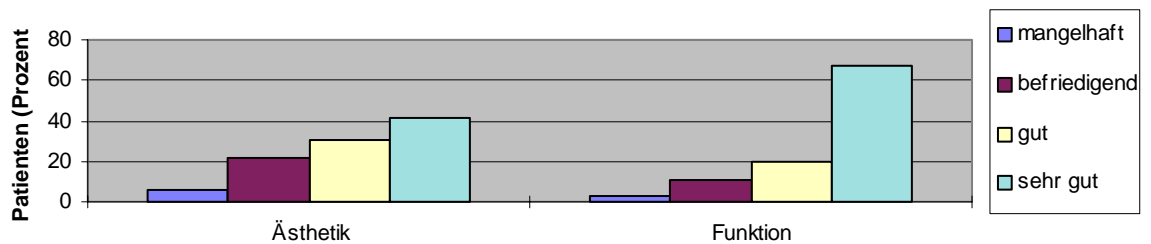


Abb. 44: Patientenbewertung des funktionellen und ästhetischen Behandlungsergebnisses (n=36)

5.9.8.2 Einschätzung der Beschwerdesymptomatik in Empfänger- und Spenderregion

Postoperative Beschwerden werden in gleicher Häufigkeit (30,6 %) in Spender- und Empfängerregion beschrieben. Hinsichtlich der Häufigkeit und Qualität der Beschwerden in Spender- und Empfängerregion bestehen keine signifikanten Unterschiede. Tendenziell treten jedoch in der Spenderregion die Beschwerden weniger häufig, jedoch mit höherer Stärke auf als in der Empfängerregion. Hier überwiegen 'mittelmäßige' und 'geringe' Beschwerdesymptomatiken (Abb.45).

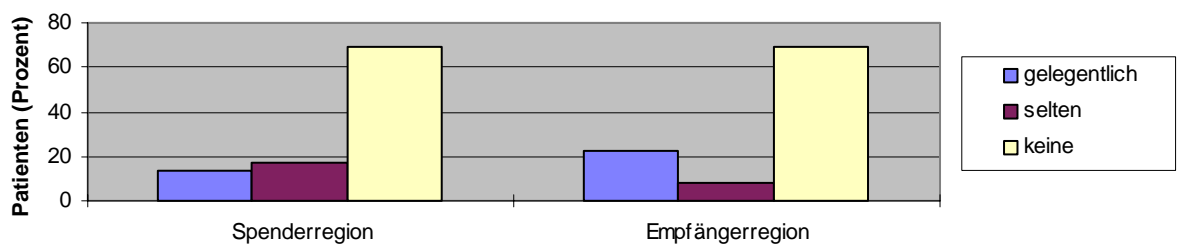


Abb. 45: Häufigkeit der Beschwerden in Spender- und Empfängerregion

5.9.8.3 Angaben zu postoperativen Nachuntersuchungen

Bei 94,4 % der Patienten mit autogenen Knochentransplantationen waren wegen der

Grunderkrankung und der erfolgten operativen Rekonstruktion ambulante Betreuungen notwendig. Die ausschließliche Betreuung durch den Hausarzt erfolgte nur selten (5,6 %). Konventionelles Röntgen (27,8 %) und OPTG (11,1 %) wurden als häufigste diagnostische Mittel zur Verlaufsdokumentation verordnet

5.9.9 Röntgenologische Auswertung

5.9.9.1 Knöcherne Konsolidierung des Transplantates

Bei der radiologischen Nachuntersuchung stellte sich bei 54 % der Patienten das Transplantat vollständig und bei 27 % partiell knöchern konsolidiert dar. Signifikante Veränderungen im Grad der Konsolidierung zeigten sich lediglich für den Zeitraum bis 4 Jahre postoperativ. Der Anteil partiell konsolidierter Transplantate nahm danach statistisch signifikant ab, der vollständig konsolidierter nahm zu (Tab. 14, Abb.46).

Tab. 14: Postoperative röntgenologische Diagnostik

Postoperative Röntgendiagnostik					
Jahre postoperativ	bis 1	1 bis 4	4 bis 8	> 8	Gesamt
Anzahl untersuchter Patienten (n)	29 (34,1 %)	30 (35,3 %)	14 (16,5 %)	12 (14,1 %)	85 (100 %)
Knochendichte					
erhöhte Transparenz	13 (44,8 %)	12 (40,0 %)	2 (14,3 %)	4 (33,3 %)	31 (36,5 %)
unauffällige Knochendichte	16 (55,2 %)	18 (60,0 %)	12 (85,7 %)	8 (66,7 %)	54 (63,5 %)
Volumenstabilität des Transplantates					
reduziert	12 (41,4 %)	15 (50,0 %)	2 (14,3 %)	5 (41,7 %)	34 (40,0 %)
unverändert	17 (58,6 %)	15 (50,0 %)	12 (85,7 %)	7 (58,3 %)	51 (60,0 %)
Osteosynthesematerial (OS)					
kein	13 (44,8 %)	27 (90,0 %)	13 (92,9 %)	10 (83,3 %)	63 (74,1 %)
Platten-OS	13 (44,8 %)	2 (6,7 %)	1 (7,1 %)	1 (8,3 %)	17 (20,0 %)
Drahtligatur	3 (10,4 %)	1 (3,3 %)	0	1 (8,3 %)	5 (5,9 %)

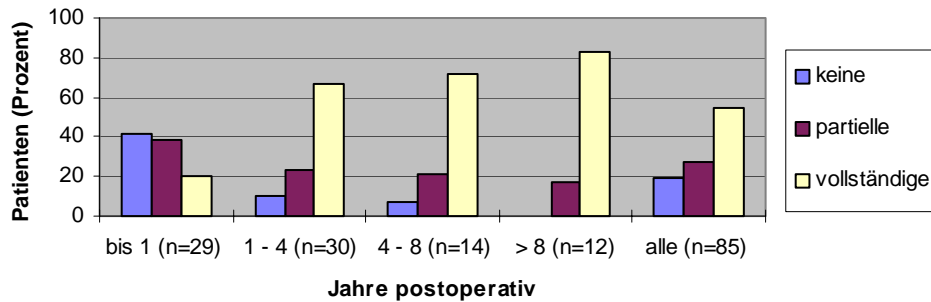


Abb. 46: Transplantatkonsolidierung

5.9.9.2 Röntgendichte des Transplantates im Vergleich zum umgebenden Knochen

64 % aller Untersuchten zeigten im Vergleich zum knöchernen Transplantatlager eine unauffällige Knochendichte und -struktur. Eine lokal erhöhte Transparenz des Transplantates als Ausdruck regionaler Resorptionsvorgänge muß bei 37 % der Fälle festgestellt werden. Nach dem vierten postoperativen Jahr sinkt im Vergleich zum ersten signifikant die Zahl der Transplantate mit erhöhter Transparenz zugunsten des Anteils mit röntgenologischen Knochendichtezeichen, die denen des Lagerknochens entsprechen. Über den Zeitraum von acht Jahren hinaus können keine signifikanten Änderungen der Knochendichte verzeichnet werden (Abb.47).

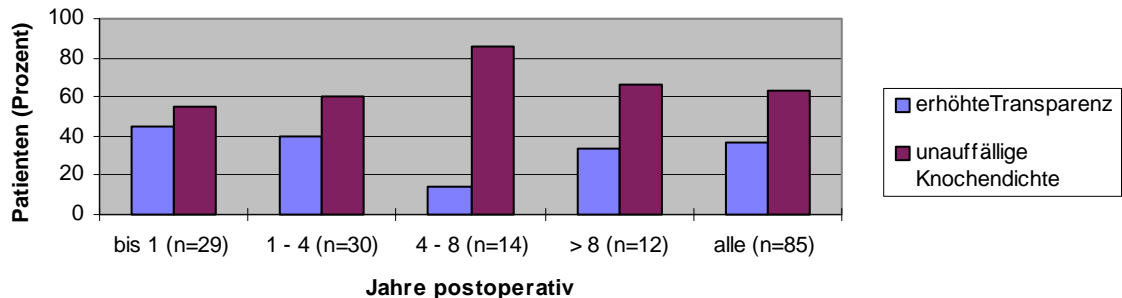


Abb. 47: Knochendichte des Transplantates

5.9.9.3 Volumenverhalten des Transplantates

Der Vergleich der radiologisch zu ermittelnden Abmessungen der Transplantate auf unmittelbar postoperativen Aufnahmen und zeitlich versetzten Kontrollaufnahmen gestattet Aussagen über das Volumenverhalten des Transplantates. Bei 40 % der autogenen Transplantate zeigte sich ein durch lokalisierte Resorptionsvorgänge verursachter Volumenverlust. Volumenstabil und damit in den Abmessungen unverändert stellten sich 60 % der Transplantate dar. Im Zeitraum vier bis acht Jahre postoperativ sinkt im Vergleich zum vorhergehenden Untersuchungszeitraum die Anzahl der Transplantate mit reduziertem Volumenverhalten signifikant zugunsten derer mit unverändertem Volumen.

5.9.9.4 Verhalten des Transplantates in Abhängigkeit von der Ausgangsdiagnose

Die röntgenologische Verlaufsbeurteilung zeigte bei infolge einer Mißbildung oder eines Traumas transplantiertem Knochen die größte Volumenstabilität (Dimension), bei konstanter Dichte (Transparenz) und vollständiger Konsolidierung im ortsständigen Lagerknochen. So stellt sich der zur Osteoplastik bei kongenitalen Mißbildungen verwendete Knochen bei 67,5 % der Patienten mit gleichbleibenden Abmessungen, bei 65 0 % mit unveränderter Dichte und bei 70 % vollständig konsolidiert dar.

Der zur Rekonstruktion nach ablativer Tumorchirurgie verwendete Knochen imponiert dagegen im postoperativen Verlauf am signifikant häufigsten mit durch Resorption reduzierten Abmessungen (63,2 %) und verringerter Knochendichte (63,2 %). Eine nur partielle (31,6 %) oder gar fehlende (47,3 %) Konsolidierung des Knochentransplantates mit dem Lagerknochen findet sich nach ablativer Tumorchirurgie signifikant häufiger als bei den anderen Diagnosegruppen (Tab.15).

Tab. 15: Röntgenologische Transplantateigenschaften in Abhängigkeit von der Ausgangsdiagnose

Diagnose	Abmessung		Transparenz		Konsolidierung		
	konstant	verringert	erhöht	unverändert	keine	partielle	vollständige
Mißbildung (n=40)	27 (67,5 %)	13 (32,5%)	14 (35,0 %)	26 (65,0 %)	3 (7,5 %)	9 (22,5 %)	28 (70,0 %)
Trauma (n=21)	14 (66,7 %)	7 (33,3 %)	5 (23,8 %)	16 (76,2 %)	2 (9,5 %)	2 (9,5 %)	17 (81,0 %)
Tumor (n=19)	7 (36,8 %)	12 (63,2 %)	12 (63,2 %)	7 (36,8 %)	9 (47,3 %)	6 (31,6 %)	4 (21,1 %)
Alveolarkamm- atrophie (n=2)	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	0	0	2 (100 %)
Osteomyelitis (n=3)	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	0	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)

5.10 Diskussion

5.10.1 Methodenkritik

Der autogene Knochen stellt das geschichtlich älteste Transplantatmaterial in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie dar und kommt auch heute noch universell zum Einsatz (Lexer 1911).

Zunehmend in den letzten beiden Jahrzehnten steigt die Vielfalt der im Angebot befindlichen alternativen Knochenersatzmaterialien verschiedenster Art und Herkunft. Gleichzeitig besteht trotz strenger Produktkontrolle eine im potentiellen Infektionsrisiko begründete Skepsis gegenüber dem vorbehaltlosen Einsatz homogener und heterogener Knochenersatzmaterialien (Rueger 1992).

In der Literatur finden zahlreiche Studien zum Einsatz autogener und alternativer Knochenersatzmaterialien im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich (Urist 1965, DeGroot 1980, Brasnu 1988, Dingeldein 1994). Nur wenige jedoch beziehen in die abschließende Gesamtbeurteilung des Operationsergebnisses auch die subjektive Bewertung des Behandlungserfolges durch den betroffenen Patienten ein (Koberg 1985, Soost 1995).

Vor diesem Hintergrund wurde die derzeitige Stellung des autogenen Knochentransplantates im Sinne einer Bestandsaufnahme anhand des breitgefächerten Patientengutes der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/ Plastische Operationen des Universitätsklinikum Charité Berlin untersucht. Eine standardisierte Befragung der betroffenen Patienten zur subjektiven Einschätzung des Behandlungsergebnisses ergänzt die Befunderhebung.

Insgesamt 85 Patienten unterzogen sich im Zeitraum von 1984 bis 1994 einer autogenen Knochentransplantation und wurden anhand der Patientendokumentationen und Röntgenaufnahmen einer retrospektiven Auswertung nach standardisierten Kriterien zugeführt. Im Vordergrund stand die Erfassung der wichtigsten Diagnosen, des Therapiezieles, der Beschaffenheit des Transplantates mit welchem dieses erreicht wurde sowie die peri- und postoperative Verlaufsbeurteilung.

Primär konnten also für alle Patienten nur die aus den allgemein verfügbaren Krankendokumentationen verwertbaren Informationen zur Auswertung gelangen. Aus diesem Grunde wurden 42,4 % (n=36) der Patienten einer gesonderten klinischen und radiologischen Nachuntersuchung unterzogen. Spezielle Aspekte wurden erfaßt, die aus den Krankengeschichten nicht standardisiert übernommen werden konnten. Klinisch konnten hier Ästhetik und Narbenverhältnisse in Empfänger- und Spenderregion bewertet werden. Die röntgenologische Nachuntersuchung lieferte im Vergleich mit den unmittelbar postoperativ angefertigten Aufnahmen Informationen über das Volumenverhalten und die Konsolidierung des Transplantates. Regionale Resorptions- und Appositionsvorgänge konnten verifiziert werden.

Die Patientenauswahl erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Der an alle 85 Patienten auf dem Postweg ergangenen Aufforderung zu einer abschließenden Nachuntersuchung leisteten lediglich 36 Patienten Folge. Von den Angehörigen zwei weiterer Patienten erging die Mitteilung, daß die Patienten bereits verstorben seien. Insgesamt spricht die Beteiligung für eine hohes Interesse der Patienten an einer frühen oder späten postoperativen Kontrolle des Behandlungsergebnisses. Die Möglichkeit der subjektiven Bewertung des Operationsergebnisses durch den Patienten und eventuelle Korrekturvorstellungen, wurden dankbar angenommen. Angaben der Patienten zur morphologisch- funktionellen Einschätzung des Behandlungsergebnisses, residuellen Beschwerdesymptomatiken und der sozialen Rehabilitation zum Untersuchungszeitpunkt ergänzten die Befundaufnahme.

Für den Einzelpatienten ergab sich aus der fakultativen klinischen und radiologischen Abschlußuntersuchung der Vorteil einer abschließenden individuellen Beurteilung des Operationsergebnisses. Ästhetische und funktionelle Unzulänglichkeiten konnten seitens der Patienten vorgetragen, klinisch und radiologisch objektiviert und gegebenenfalls einer weiteren Therapie zugeführt werden. In diesem Zusammenhang kann leider nicht ausgeschlossen werden, daß der postalischen Aufforderung zu einer abschließenden Nachuntersuchung ganz besonders jene Patienten Folge leisteten, die eine Optimierung des Operationsergebnisses wünschten. Entsprechend kritisch muß der Anteil der unzufriedenen Patienten am Gesamtpatientengut bewertet werden.

5.10.2 Diskussion der Ergebnisse

Die häufigste Transplantationsdiagnosegruppe bildeten kongenitale Mißbildungen (47,0 %). Den größten Umfang nehmen in dieser Gruppe die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten ein, die durch sekundäre bzw. tertiäre Kieferspaltosteoplastik vorwiegend bis zum 20. Lebensjahr therapiert wurden. Dieses Vorgehen entspricht den Erkenntnissen, wonach durch Vermeidung der Osteoplastik zum Zeitpunkt der Erstoperation (Lippenverschluß) negative Wachstumseinflüsse auf den Oberkiefer vermieden werden können (Grimm 1990).

In Analogie zu diesem Vorgehen wurden auch mit Gesichtsschädeldysplasien einhergehende Syndrome, wie die Dysostosis mandibulofacialis (Franceschetti-Syndrom) oder die Hemiatrophia faciei (Romberg-Syndrom) überwiegend später ebenfalls nach abgeschlossenem Knochenwachstum im Alter von 20 bis 40 Jahren operiert.

Bei 22 % der Patienten und damit am zweithäufigsten wurde autogener Knochen im Rahmen der Wiederherstellungschirurgie nach Tumorresektion transplantiert. 73,7 % der resezierten und entsprechend rekonstruierten Tumordefekte waren maligner Dignität. Eine besondere Häufung dieser Eingriffe findet sich bei Patienten der Altersgruppe von 40 bis 60 Jahren. Für diese Patientengruppe wird an der Klinik die sekundäre Rekonstruktion der Knochenkontinuität, frühestens sechs Monate nach en-bloc-Resektion des Tumors favorisiert (Soost et al. 1999).

Rekonstruktionsbedürftige posttraumatische Knochendefekte wiesen 24,7 % der Patienten auf, ohne daß eine Bevorzugung einer bestimmten Altersgruppe gefunden werden konnte.

Patienten mit Knochendefekten, bedingt durch Osteomyelitiden oder Alveolarfortsatzatrophien, bilden nur einen geringen Anteil am untersuchten Patientengut.

Die ermittelte Häufigkeitsverteilung autogener Knochentransplantate auf die einzelnen Diagnosegruppen entspricht somit den Angaben anderer Studien (Dumbach 1987 u. 1994).

Eine ästhetische Rehabilitation wird bei 94 % der untersuchten Fälle isoliert oder in Kombination mit der funktionellen angestrebt. Eine besonders hohe Erwartungshaltung der Patienten besteht im Hinblick auf das ästhetische Operationsergebnis. So bewerteten 66,7 % der Patienten das funktionelle Operationsergebnis mit „sehr gut“. Signifikant schlechter wurde das ästhetische Behandlungsergebnis eingeschätzt. Ursache hierfür kann zum einen das objektiv unbefriedigendere Operationsergebnis sein. Zum anderen ist aber auch eine kritischere Bewertung ästhetischer Aspekte durch den Patienten denkbar. Ärzte und Patienten werten das ästhetische Behandlungsergebnis häufig different.

Im Hinblick auf Gesichtssymmetrie und Morphologie des Operationsgebietes (hypertrophe Narben, entzündliche Alterationen) liegt aus retrospektiver Sicht bei 63,9 % der Patienten eine vollständige Restitution vor. Dagegen zeigen sich nur 41,7 % der Patienten zufrieden mit dem ästhetischen Behandlungsergebnis.

Koberg beschreibt eine höhere Toleranz der Patienten gegenüber funktionellen Behandlungsergebnissen, wenn ein den Patienten befriedigendes ästhetisches Behandlungsergebnis vorliegt (Koberg, 1985). Nach Tischendorf besteht eine deutliche Diskrepanz zwischen retrospektiv objektivierbaren Komplikationen bei der Rekonstruktion von Unterkieferdefekten und einem hohen Maß an Zufriedenheit des Patienten mit dem Gesamtoperationserfolg, wenn die ästhetische Rehabilitation gelingt (Tischendorf et al. 1985).

74,1 % der verwendeten Knochentransplantate wurden vom Os ilium entnommen. Die Beckenregion stellt somit die universellste und am häufigsten beanspruchte Spenderregion für autogenen Knochen dar. Grund hierfür ist die leichte Zugänglichkeit und die große Menge des Knochenangebotes. 75,3 % der überwiegend vom rechten Becken entnommenen Transplantate waren zusammengesetzt aus Spongiosa und Kompakta. Der Knochen wurde am häufigsten in den Bereich von Mandibula (31,8 %) und Maxilla (16,4 %) transplantiert.

Den Entnahmevorteilen stehen trotz gewebeschonender Entnahmetechniken die teilweise starken postoperativen Beschwerden in der Spenderregion bei 30,6 % der Patienten gegenüber. Die meisten

dieser Patienten schilderten unmittelbar postoperativ funktionsabhängige Schmerzen und noch über Jahre das Auftreten von lästigen Meralgien oder Parästhesien. Cocking beschreibt nach Transplantatentnahmen vom Beckenkamm stärkere Beschwerden bei 3,5 % und leichtere bei 6 % der Patienten (Cocking 1971). In einer von Grob in St. Gallen (CH) vorgenommenen Patientenbefragung klagten dagegen sogar 68 % der Patienten über derartige Beschwerden (Grob 1986).

Größere, in der Literatur beschriebene Komplikationen wie Beckenfrakturen, Herniationen von Beckenweichteilen, Gefäß- und Nervverletzungen (N. cutaneus femoris) mußten bei keinem der untersuchten Patienten verzeichnet werden.

Entscheidend für die Morbidität in der Spenderregion ist die Entnahmetechnik sowie Art und Größe des entnommenen Knochentransplantates. Die Entnahme von reinen Spongiosatransplantaten ist mit einer geringeren Komplikationsrate behaftet als die Entnahme von kortikospongiösen Blöcken. Dies kommt im Ansteigen der Komplikationsrate von 1,3 auf 22 % zum Ausdruck (Saxer und Magerl 1974). Die Entnahme von kortikospongiösen Blöcken erfolgt daher in dieser Klinik bevorzugt unter Erhalt der Crista iliaca anterior superior und der medialen (ventralen) Kompaktaschicht. Eine möglichst geringfügige Desinsertion der Rumpfmuskulatur wird angestrebt, der Entnahmedefekt zur Stabilisierung des Koagulums und zur Induktion der Osteoregeneration mit bovinem Kollagenvlies aufgefüllt.

Die Gewinnung autogener Beckenkammspongiosa, insbesondere für die Kieferspaltosteoplastik, erfolgt mit minimaler Gewebetraumatisierung unter Verwendung eines Trokars.

Der gewonnene Knochen wurde bei 38,8 % des Patientengutes in den Bereich der Mandibula transplantiert. Am häufigsten erfolgte hier die knöcherne Kontinuitätsherstellung nach Mandibularteilresektion im Rahmen der ablativen Tumorchirurgie. Auch für augmentative Osteoplastiken bei Unterkieferalveolarfortsatzatrophie und zur Auffüllung zystischer Defekte wurde autogener Knochen bevorzugt.

Im Bereiche der Maxilla stand die Verwendung autogener Beckenkammspongiosa für die Kieferspaltosteoplastik und die Sinusbodenelevation mit Augmentation im Rahmen der präimplantologischen Chirurgie im Vordergrund. Augmentative Osteoplastiken wurden in den Bereichen der Orbita, des Os nasale, des Os zygomaticum und des Os frontale sowie erneut im Bereich der Corpora mandibulares vorgenommen.

Die Operationsdauer für Transplantatentnahme und Transplantation lag bei 67 % der Eingriffe zwischen 60 und 120 Minuten für ein Operationsteam. In der Literatur befindliche Aufzeichnungen zur Operationsdauer bei autogenen Knochentransplantationen beziehen sich ausschließlich auf orthopädische Eingriffe. Die durch die Transplantatgewinnung bedingte Verlängerung der Operationszeit wird hier mit durchschnittlich 16 Minuten bei einer Gesamtoperationsdauer zwischen 60 und 120 Minuten angegeben (Chiu Fy et al. 1997). Insgesamt zeigt sich, daß der mit der Knochenentnahme verbundene personelle und zeitliche Mehraufwand durchaus begrenzt und kalkulierbar ist.

Bei 75,3 % der Patienten verlief die Wundheilung primär, also komplikationslos. Entsprechend stellten sich im Rahmen der klinischen Nachuntersuchung bei 80,6 % der Patienten die das Transplantat bedeckende Haut bzw. Schleimhaut reizlos und unauffällig dar. Persistierende Hyp- oder Parästhesien in der Transplantatregion beschrieben lediglich 33,3 % der Patienten. Der Übergang zwischen Transplantat und Lagerknochen war bei 55,6 % der Fälle harmonisch ohne Volumendefizite oder Überschüsse. Zum Transplantatverlust durch Infektion und Rejektion kam es bei 17,6 % der Patienten. Weitere 9,4 % verloren ihr Transplantat infolge progredienter Resorption.

Der größte Anteil an Wundheilungsstörungen mußte nach der Rekonstruktion ausgedehnter Knochendefekte bei ablativer Tumorchirurgie verzeichnet werden. 52,6 % dieser Patientengruppe erlitten entsprechende Wundheilungsstörungen. 17,6 % der betroffenen Patienten wurden einer prä- oder postoperativen Radiatio unterzogen.

Eine ähnliche Prognose für das freie Knochentransplantat im Unterkieferbereich beschreibt Pape, unabhängig von der Ausgangsdiagnose, mit einer durchschnittlichen Infektionsrate von 18,4 % (Pape et al. 1994). Dagegen geben Krumholz und Kärcher sogar eine Totalverlustrate des freien Knochentransplantates im Unterkieferbereich von 48 % bzw. 28 % an (Krumholz 1987, Kärcher u.

Penker 1991). Pape kennzeichnet diese Zahlen jedoch nicht als Votum gegen die Transplantation autogenen Knochens, sondern verweist auf fehlerhafte Anwendungen, wie z.B. mangelhafte Glättung der unter der Mundschleimhaut liegenden Kortikaliskanten oder unzureichende Spongiosaauffüllung auf der bukkalen Seite als häufige Ursache für spätere Mißerfolge (Pape et al. 1994).

Infolge von chronischer Infektion, trophischen Störungen nach Radiatio oder vorbestehenden Operationstraumata ist die Durchblutung im Transplantatlager schlechter als bei anderen Diagnosegruppen. Nur bei guten Diffusionsverhältnissen kann die Vitalität osteoblastischer Zellen an der Transplantatoberfläche gewährleistet werden. Diese ist jedoch bereits während der ersten 8 - 21 Stunden entscheidend für die mesenchymale Differenzierung nach vaskulärer Aufschlüsselung des Transplantates und damit für den Beginn der Geflechtknochenbildung. Der entscheidende Vorteil autogener Knochentransplantate gegenüber Transplantaten anderer Herkunft besteht in der Potenz zur aktiven Osteoinduktion. Verantwortlich hierfür sind die in der Knochengrundsubstanz befindlichen knochenbildenden Eiweißstrukturen, die im Sinne eines Induktionsfaktors für die Differenzierung perivaskulären mesenchymalen Gewebes in Osteoblasten erforderlich sind. Trifft das Transplantat dann bei der Rekonstruktion ausgedehnter Unterkieferabschnitte auf ein schlecht perfundiertes, inhomogenes und auf weiten peritransplantären Anteilen aus Narbengewebe bestehendes Lager, sind die Voraussetzungen für diese essentiellen Vorgänge ungünstig.

Wenn die Rekonstruktion längerer Unterkieferabschnitte (> 9 cm) geplant oder ein ersatzschwaches Lager zu erwarten war, sank die Prognose freier autogener Knochentransplantate beträchtlich. Aus dieser Erkenntnis sollte rechtzeitig die Rekonstruktion mit einem mikrochirurgisch revaskularisierten autogenen Transplantat angestrebt werden (Pogrel et al. 1997).

Unabhängig von der zur Transplantation führenden Diagnosegruppe traten unter peri- und postoperativer Antibiose signifikant weniger Wundheilungsstörungen und Infektionen auf als ohne antibiotischen Schutz. Die Ursachen für Infektionen von Knochentransplantaten sind komplex und erschöpfen sich mit Sicherheit nicht in einer ineffektiven Antibiose. Wie beschrieben sind die Beschaffenheit des Transplantatlagers, die Größe und Struktur des Transplantates sowie die Art der Osteosynthese und Immobilisation von gleichwertiger Bedeutung. Untersuchungen dazu belegen jedoch, daß aufgrund des fehlenden oder unvollständigen Gefäßanschlusses ein freies Transplantat bis zu 12 Tagen postoperativ nicht von einem systemisch verabreichten Antibiotikum erreicht werden kann. Bis zum 5. postoperativen Tage konnten so im freien Transplantat Wirkstoffkonzentrationen von weniger als 1 % der gleichzeitig vorhandenen Serumwerte nachgewiesen werden. Die Wirkstoffkonzentration im voll vaskularisierten Lagerknochen betrug zu diesem Zeitpunkt ca. 5 % (Lentrott u. Wolf-Joachim 1972). Es erscheint aus diesem Grunde daher sinnvoll, mit der Chemoprophylaxe bereits präoperativ zu beginnen, um eine Antibiotikaaanreicherung in der Spenderregion und im später zur Transplantation anstehenden Knochen zu erreichen. Vor diesem Hintergrund und in Bewertung der Ergebnisse hat sich in der Regel eine systemische prä-, peri- und postoperative Antibiose mit Clindamycin wegen der therapeutischen Breite, der hohen Plasma-Eiweiß-Bindung und dem hohen Wirkspiegel im Knochen bewährt.

Für die mikrochirurgische Unterkieferrekonstruktion wird an dieser Klinik das Transplantat vom lateralen Skapularand bevorzugt. Wird ein distanzgestieltes Skapula-Transplantat benötigt, so nutzen wir den langen Ramus angularis der A. thoracodorsalis als Gefäßstiel für die mikrochirurgische Anastomose (Soost 1995). An zweiter Stelle rangiert das variable Transplantat vom Beckenkamm, dessen Gefäßstiel jedoch anatomisch limitiert ist und vor allem im voroperierten Gebiet Anschlußgefäße im suprahyoidalen Halsdreieck erfordert.

Durch die Kombination des Knochens mit bis zu drei weitgehend unabhängig voneinander mobilen Myokutan-Transplantaten ist das Schulterblatt besonders für mehrschichtige intra-extraorale Gewebsdefekte geeignet. Auch ausgedehnte Substanzverluste der Kinnregion sowie des anterioren Mundbodens lassen sich so zusammen mit dem Unterkieferknochen rekonstruieren. Darüber ist das Überwiegen der kompakten Knochensubstanz beim Skapula-Transplantat vorteilhaft für das sekundäre Einbringen enossaler Zahnimplantate.

Im Rahmen der klinischen Nachuntersuchung von 36 Patienten fanden sich bei 77,7 % reizlose, ästhetisch unauffällige Narbenverhältnisse. Bei den verbleibenden 22,3 % der Patienten bestanden in wechselndem Maße ästhetisch beeinträchtigende hypertrophe und einziehende Narbenbildungen der Gesichtshaut und der oropharyngealen Schleimhäute, teilweise mit Adhärenzen zur knöchernen

Unterlage. Diese konnten selbst bei möglichst atraumatischem Vorgehen und konsequentem schichtweisen Wundverschluß nicht vermieden werden. Die entstandenen Narben spiegeln sich in dem von 27,8 % der Patienten als nur befriedigend oder gar mangelhaft empfundenen ästhetischen Operationsergebnis wieder.

Bei 21 Patienten wurde der Knochen in den Bereich von Ober- oder/und Unterkiefer transplantiert.

Postoperativ fanden sich bei 52,4 % dieser Patienten regelrechte Artikulationsverhältnisse. Eine habituelle Okklusion zeigten gleichzeitig 47,6 % der Patienten. Kiefergelenksdysfunktionen (38,1 %) und Einschränkungen der Mundöffnung Grad II und III (23,8 %) imponierten als häufigste Störungen.

Nach Conley muß mit einer kritischen Beeinträchtigung vitaler Funktionen wie Kau-, Schluckakt und Atmung gerechnet werden, wenn 50 % oder mehr einer anatomischen Einheit im Kopf-, Halsbereich entfernt werden (Conley, 1970). Doch auch Defekte geringeren Ausmaßes können in Abhängigkeit von der Lokalisation zu schwerwiegenden Störungen bei Kau- und Schluckakt führen (Logemann u. Bytell 1979).

Daher ist besonders nach ausgedehnten Tumorsektionen die Kontinuitätswiederherstellung des Unterkiefers mit Reinsertion von Mundboden- und Kaumuskulatur wichtig für eine störungsfreie Artikulation. Diesen Aufgaben kann primär auch eine temporäre Rekonstruktion durch funktionsstabile Titan- oder Edelstahl-Plattensysteme gerecht werden, die die exakte Kondylenposition fixieren und die physiologische Funktion von Kaumuskulatur und Kiefergelenk erhalten. Dies ist Voraussetzung für eine spätere prothetische Rehabilitation, wenn sekundär der Defekt durch ein autogenes Knochentransplantat ersetzt werden soll.

Bei den bewerteten Patienten war eine erhaltene Alveolarkammkontur und damit die Möglichkeit für eine prothetische Versorgung bei 70 % gegeben. Im Unterkieferbereich wirken bei 20 % der Patienten Atrophie und Volumenverlust limitierend für die weitere prothetische Versorgung. Entsprechend waren postoperativ 60 % der untersuchten Patienten im Besitz eines prothetischen Zahnersatzes. 25 % trugen einen prothetischen Ersatz lediglich im Oberkiefer, 15 % nur im Unterkiefer. Parodontal gelagerte oder über enossale Implantate abgestützte Prothetik überwiegt gegenüber der rein mukosal gelagerten.

In diesem Zusammenhang muß betont werden, daß lediglich das autogene Knochentransplantat die für den Patienten komfortabelste prothetische Rehabilitation über enossale Zahnimplantate ermöglicht. Die Ergebnisse decken sich mit beschriebenen Erfahrungen anderer Autoren, wonach die sekundäre Implantation 6 - 8 Monate nach Knochentransplantation ein sichereres Verfahren darstellt als die Sofortimplantation (Triplett u. Schow 1996).

Bei der untersuchten Patientengruppe erfolgte die Fixation des transplantierten Knochens mit gleicher Häufigkeit über Drahtligaturen und Miniplatten. Die Arten der Osteosynthese spiegeln die Weiterentwicklung der technischen Hilfsmittel wieder. Die im Beginn der 80er Jahre verwendeten Drahtligaturen wurden zunehmend durch AO-Plattenosteosynthesen, seit den 90er Jahren durch Miniplatten- oder Rekonstruktionsplattenosteosynthesen verdrängt. Die Abkehr von der Drahtligatur hilft lange postoperative Immobilisationen zu vermeiden. Die funktionsstabile Plattenosteosynthese ist Voraussetzung für eine primäre Knochenbruchheilung. Gelingt sie nicht, treten Knochenresorptionen zwischen Transplantat und ortsständigem Knochen auf. Faserknorpelbildung führt zur Pseudoarthrose. Die stabile Fixation des Transplantates bietet dagegen beste Voraussetzungen für die Osteogenese und erleichtert die frühe Vaskularisation des Transplantates (Rhineland 1965).

Zusätzlich vorteilhaft wirkt sich bei der Miniplattenosteosynthese die geringe Dimensionierung der Platten aus. Ein Aspekt, der besondere Bedeutung im ersatzschwachen Transplantatlager erlangt.

Das hohe Elastizitätsmodul und die geringe Stärke von Rekonstruktionsplatten aus Titan bewirken eine frühzeitige und stetige Übertragung funktioneller Reize auf das Transplantat und damit einen beschleunigten knöchernen Umbau im Sinne des remodeling und der funktionsbedingten trabekulären Ausrichtung (Pape et al. 1994).

Die Entfernung des Osteosynthesematerials wird in Abhängigkeit von der Zugänglichkeit nach sechs Monaten vorgenommen. Partiiell oder vollständig mukosal gelagerter Zahnersatz kann nach Entfernung des Materials auch bei eintretender Alveolarfortsatzatrophie problemlos getragen

werden, ohne daß die Alteration des bedeckenden Weichgewebes befürchtet werden muß. Desweiteren findet nach Entfernung des Osteosynthesematerials eine funktionelle Beanspruchung des Transplantates statt, welche die Bildung von Trajektorien beschleunigt und das Resorptionsrisiko vermindert. Anlässlich der Materialentfernung wurden nicht selten Zeichen einer Löslichkeit von Metallanteilen (Metallose der periimplantären Weichgewebe) nachgewiesen, die ohne Kenntnis langfristiger schädigender Auswirkungen auf den Organismus eine Entfernung von Osteosynthesematerial angeraten scheinen lassen.

Für die röntgenologische Nachuntersuchung des Knochentransplantates wurde die Nativdiagnostik im dento-maxillo-fazialen Bereich herangezogen. Unmittelbar postoperative Aufnahmen wurden mit späteren Röntgenaufnahmen verglichen. Als Routinediagnostik bei allen Patienten durchgeführt, waren die konventionellen Röntgenaufnahmen dafür prädestiniert, zur retrospektiven Bewertung des Operationsergebnisses herangezogen zu werden. Am häufigsten angewandte Aufnahmetechniken stellten das Orthopantomogramm (OPTG), die Unterkieferaufnahme nach Clementschitsch und die Einzelzahnfilm- bzw. Aufbißaufnahme dar.

Das Orthopantomogramm bietet einen panoramaartigen Überblick über Ober- und Unterkiefer inklusive der Kiefergelenke. Trotz der durch die Aufnahmetechnik bedingten linearen Verwischung mit Projektion der Wirbelsäule und unterschiedlichen Verzerrungen in den einzelnen Bildregionen ist sie aus unserer Sicht bedingt zur Verlaufskontrolle von Knochentransplantationen geeignet. Mit demselben Gerät und weitestgehend identischen Geräteeinstellungen geröntgt, werden Veränderungen in der Transplantatregion in der Deckungsprojektion deutlich. Die im Vergleich zu konventionellen Einzelaufnahmen geringe Strahlenbelastung rechtfertigt eine wiederholte röntgenologische Verlaufsdocumentation. Ergänzend zum OPTG kann der Unterkiefer im p.-a.-Strahlengang nach Clementschitsch dargestellt werden. Die Verlaufsbeobachtung nach Kieferspaltosteoplastik gelang durch Zahnfilm- und Okklusal- bzw. Aufbißaufnahmen.

Insbesondere nach augmentativen Osteoplastiken im Sinus- und Mittelgesichtsbereich liefert die Nasennebenhöhlen-Aufnahme (NNH), gegebenenfalls in Kombination mit anderen Aufnahmeebenen klinisch relevante Informationen.

Die Computertomographie bleibt speziellen Fragestellungen vorbehalten. Aufgrund der hohen Dichte- und Kontrastauflösung ist sie ein geeignetes Mittel zur Beurteilung von lokalen Konsolidierungsvorgängen. Aus unserer Sicht eignet sich das CT jedoch in Anbetracht der Strahlenbelastung und des nicht zu vernachlässigenden Kostenfaktors nicht vordergründig für routinemäßige Nachuntersuchungen.

Die röntgenologische Beurteilung der Transplantatregion erfolgte mehrheitlich im Zeitraum zwischen einem und acht Jahren postoperativ. Bei 54 % der Patienten kam eine vollständige und bei 27 % eine partielle Konsolidierung des Transplantates mit dem ortsständigen Lagerknochen zur Darstellung. Bis zu vier Jahre postoperativ nimmt der Grad der Konsolidierung zu. Danach finden sich bei 64 % der Patienten röntgenologisch keine Dichteunterschiede zwischen Transplantat und Lagerknochen. Eine lokal erhöhte Transparenz des Transplantates bei 37 % der Patienten muß als Ausdruck lokaler Resorptionsvorgänge gewertet werden.

Unter identischen Aufnahmebedingungen gestatten Veränderungen der Transplantatabmessungen Rückschlüsse auf resorptive oder appositionelle Vorgänge in der Transplantatregion. 40 % der nachuntersuchten Knochentransplantate zeigten ein durch lokale Resorptionsvorgänge reduziertes Volumen. Dagegen wiesen 60 % der Transplantate keinen verifizierbaren Volumenverlust auf. Resorptionsvorgänge laufen offensichtlich verstärkt während der ersten vier postoperativen Jahre ab. Danach konnten keine signifikanten Volumenänderungen mehr festgestellt werden.

Unabhängig von der speziellen Indikation, aus der heraus die autogene Knochentransplantation vorgenommen wurde, zeigt sich eine hohe Konsolidierungs- und eine niedrige Resorptionsrate. Das autogene Knochentransplantat besitzt also zu recht unverändert ein breites Anwendungsspektrum.

Die Literatur kann keine Vergleiche aufweisen, die das röntgenologische Verhalten autogener Knochentransplantate im Kiefer-Gesichtsbereich anhand des Gesamtpatientengutes einer Klinik und unabhängig von der speziellen Ausgangsdiagnose beschreiben.

Unter diesem Aspekt zeigt die Auswertung ein differenziertes Bild. Der infolge einer Mißbildung oder eines Traumas transplantierte Knochen besitzt die größte Volumenstabilität bei konstanter Dichte

und vollständiger Konsolidierung im ortsständigen Knochen.

Der zur Osteoplastik bei kongenitalen Mißbildungen herangezogene Knochen stellt sich bei 67,5 % der Patienten mit gleichbleibenden Abmessungen, bei 65,0 % mit unveränderter Dichte und bei 70 % vollständig konsolidiert dar.

Bei beiden Diagnosegruppen bietet in der Regel ein ersatzstarkes Transplantatlager gute Voraussetzungen für die Prozesse der Osteoinduktion und -konduktion. Der überwiegende Teil der unter der Gruppe der Mißbildungen zusammengefaßten Patienten rekrutiert sich aus Spaltpatienten, die sich einer sekundären Osteoplastik mit autogener Beckenkammpongiosa unterzogen.

Die Osteoplastik während der Wechselgebißphase (sekundär) gewährleistet die funktionelle Beanspruchung des Alveolarfortsatzes, wenn der Zahndurchbruch im ehemaligen Spaltbereich gewährleistet ist. Hierzu ist ortsständiger Knochen erforderlich, der zeitgerecht nur nach der Verwendung autogener Spongiosatransplantate entsteht. Dies deckt sich mit den Aussagen anderer Studien, die die besondere Eignung autogener Spongiosatransplantate für die Kieferspaltosteoplastik beschreiben und allogene Knochenersatzmaterialien als weitgehend ungeeignet bewerten. Horch et al. verweisen bei 198 Kieferspaltosteoplastiken lediglich auf 5 % der Patienten mit Wundheilungsstörungen. Mit Hilfe der sekundären Osteoplastik konnte bei 25 % der Patienten ein vollständiger und bei 41,7 % der Patienten ein partieller alveolärer Lückenschluß erreicht werden. Bei 3 % der Patienten konnte keine knöcherne Überbrückung der Kieferspalt erreicht werden. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Horch überein, der für 35,8 % der Spaltpatienten einer Münchener Klinik einen dentalen Lückenschluß nach sekundärer Osteoplastik und kieferorthopädischer Vor- und Nachbehandlung beschreibt. 47 % der Eckzähne zeigten einen regelrechten Durchbruch (Horch et al. 1993). Landau erwartet mit identischem Vorgehen bei 96 % der Patienten einen Lückenschluß (Landau u. Freitag 1993).

Die röntgenologische Nachuntersuchung mittels OPTG, Oberkieferaufbißaufnahme und Zahnfilm zeigt nach sekundärer Osteoplastik bei 60 % der Patienten ein vollständig inkorporiertes, bis an die Schmelz-Dentin-Grenze reichendes Transplantat. Eine deutlich höhere Resorptionsrate wird für den im Rahmen der tertiären Osteoplastik transplantierten Knochen beschrieben (Herzog et al. 1993).

Der vom Beckenkamm entnommenen Spongiosa wird die beste Bewährung für die Kieferspaltosteoplastik zugeschrieben. Alternativ soll der von der Rippe oder der Unterkiefersymphyse entnommene Knochen auf Grund seines mit dem Oberkiefer gemeinsamen desmalen Ursprungs eine geeignete Osseointegration gewährleisten (Koole et al. 1989). Das jedoch insbesondere an der Unterkiefersymphyse sehr limitierte Knochenvolumen schränkt die Einsatzmöglichkeiten stark ein (Bähr et al. 1993).

Insgesamt 20 Patienten hatten sich einer Kieferspaltosteoplastik mit autogenem Knochen zum Verschluß einer kongenitalen Spalte unterzogen. 91,7 % dieser Patienten befanden sich in kombinierter kieferchirurgischer und kieferorthopädischer Behandlung. Ziel der komplexen Behandlung von Kieferchirurgen und Kieferorthopäden ist, einen ungehinderten Eckzahndurchbruch im Alveolarfortsatz, dem Spaltbereich benachbart, zu ermöglichen und durch die funktionelle Beanspruchung eine Involutionstrophie des Alveolarfortsatzes zu verhindern. Es wird ortsständiger Knochen transplantiert, der zeitgerecht nur nach Verwendung autogener Spongiosatransplantate im Spaltbereich zur Verfügung steht (Holtgrave 1991). Entsprechend wurde die Osteoplastik auch bei den untersuchten Patienten sekundär, d.h. vor dem Eckzahndurchbruch durchgeführt. Günstigste Voraussetzungen für den regulären Eckzahndurchbruch und die anschließende kieferorthopädische Nachbehandlung liegen zwischen 8,5 und 10 Jahren vor, wenn die Eckzahnwurzel zur Hälfte ausgebildet ist.

Die Ergebnisse decken sich mit denen anderer Autoren und belegen die Vorteile einer sekundären Osteoplastik. Besondere Bedeutung muß dabei der gemeinschaftlichen Arbeit von Kieferorthopäden, Kieferchirurgen und Logopäden beigemessen werden.

Autogene Knochentransplantate, die nach ablativer Tumorchirurgie zur Unterkiefer-Rekonstruktion verpflanzt wurden, unterlagen postoperativ am signifikant häufigsten (63,2 %) resorptiven Veränderungen. Dazu verweist Lentrodt auf die besonders im ersten postoperativen Jahr nach Unterkieferrekonstruktion erhöhte Resorptionsrate, die für diesen Zeitraum quantitativ mit 51 % des Knochenausgangsvolumens angegeben wird (Lentrodt et al. 1985). Dumbach betont dabei besonders die deutlich schlechtere Knochenneubildung und protrahierte Transplantatresorption bei

bestrahlten Transplantatlager im Vergleich zu unbestrahlten (Dumbach et al. 1994).

Besonders während der ersten 8 - 21 Stunden postoperativ sind die Voraussetzungen für das Überleben oberflächlicher osteoblastischer Zellen ungünstig, wenn die Perfusion im Transplantatlager vermindert ist. Auch die beim osteoklastischen Abbau devitalen Knochens freiwerdenden Wachstumsfaktoren sind unter diesen Voraussetzungen in ihrer osteoinduktiven Wirkung auf die perivaskulären mesenchymalen Zellen beschränkt.

Ein weiterer Grund für die stärkere Resorption autogener Knochentransplantate im Unterkieferbereich liegt im Transplantat selbst begründet. In den meisten Fällen ist die ablative Tumor Chirurgie im Mandibulabereich mit ausgedehnten Kontinuitätsresektionen verbunden. Folgerichtig sind die zur Rekonstruktion eingesetzten Transplantate groß dimensioniert. Infektions- und Resorptionsrisiko korrelieren mit der Transplantatabmessung (Düker et al. 1976).

Die frühzeitige physiologische Belastung des Transplantates wirkt einer Atrophie entgegen. Aus diesem Grunde ist bei geeigneter Indikation und entsprechender Compliance des Patienten das Einbringen enossaler Zahnimplantate zusammen mit der Materialentfernung für die Prognose des Knochenersatzes vorteilhaft. Sie gewährleistet dann nach 3 - 4 Monaten Einheilung die Basis für eine prothetische Suprakonstruktion mit Wiederherstellung der Kaufähigkeit.

Die Atrophie des Alveolarfortsatzes infolge frühzeitigen Zahnverlustes stellt insbesondere im Unterkiefer eine suffiziente prothetische Versorgung in Frage. Ist die Alveolarkammatrophy begrenzt und noch eine knöcherne Mindesthöhe des Alveolarkammes vorhanden, so kann die Verlagerung der Weichteile im Mundvorhof- und Mundbodenbereich eine relative Erhöhung des Alveolarkammes bewirken. Sind bei starker Atrophie die Grenzen dieser Methode erreicht, treten Methoden zur absoluten Erhöhung des Alveolarfortsatzes in den Vordergrund. Bei den Patienten, die Grundlage der klinischen Studie sind, wurden sowohl Auflagerungsplastiken im Sinne der Onlay-Technik, als auch Interpositionsplastiken nach Art der Sandwich-Technik unter Verwendung autogener Beckenkamm-spongiosa durchgeführt. Unsere Erfahrungen hinsichtlich der Langzeitbewährung einzelner Operationstechniken decken sich mit den in der Literatur beschriebenen.

In einigen Fällen gelingt die prothetische Rehabilitation bei atrophischen Alveolarkammverhältnissen auch durch eine Transposition des N. mentalis von seiner natürlichen Austrittsstelle in eine weiter distal gelegene bzw. eine Extrakorporation des Nerven im Verlaufe des Corpus mandibulae. In den so extendierten interforaminalen Raum des Unterkiefers können enossale Implantate verankert werden, die eine spätere prothetische Rehabilitation unterstützen.

Der Gesamterfolg eines Operationsverfahrens hängt neben dem Lokalbefund auch von der sozialen Rehabilitation des Patienten ab. So mußte bei den involvierten Patienten lediglich bei 16,7 % eine Minderung der Erwerbsfähigkeit in Form von Teil- oder Vollinvalidisierung festgestellt werden. 75 % der Patienten erlangten ihre volle Berufstätigkeit zurück.

Trotz des bei der Transplantation autogenen Knochens zusätzlich erforderlichen Eingriffes für die Knochenentnahme und des damit erhöhten Operationsumfanges lag die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit von der Größe des Eingriffes mehrheitlich zwischen 1 und 2 (45,9 %) bzw. 2 und 4 (34,1 %) Wochen. Tischendorf et al. verweisen in diesem Zusammenhang auf die ganz erhebliche Verringerung der postoperativen stationären Verweildauer nach Unterkieferosteoplastik mit autogenem Beckenkamm von durchschnittlich 50 Tagen in den 50er Jahren auf etwa die Hälfte in den 70er Jahren. Bessere Operationstechniken und die Verfügbarkeit effizienterer Antibiotika werden als Gründe dafür angeführt (Tischendorf et al. 1985).

Ambulante Nachkontrollen wurden bei 44,4 % der Patienten nur einmal jährlich erforderlich. Lediglich 22,2 % der Patienten mußten nach Beendigung des stationären Aufenthaltes bis zu viermal jährlich die ambulante Sprechstunde aufsuchen.

5.11 Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Für den Patienten stellt die autogene Knochentransplantation also auch im Hinblick auf die spätere soziale und berufliche Rehabilitation ein zuverlässiges Verfahren dar.

Zusammenfassend belegen die vorliegenden Ergebnisse, daß die autogene Knochentransplantation unverändert ein breites Anwendungsspektrum in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie besitzt. Häufig bietet allein das autogene Knochentransplantat die Möglichkeit iatrogen oder pathologisch entstandene Knochendefekte zu rekonstruieren.

Besonders im ersatzschwachen Lager und wenn eine frühzeitige physiologische Belastung des Transplantates erforderlich ist, ist die osteoinduktive Wirkung von autogenem Knochen unerläßlich. Inwieweit zukünftig demineralisierte Knochenmatrix oder auch das daraus isolierte oder rekombinant synthetisierte bone morphogenetic protein (BMPs) den autogenen Knochen als Transplantatmaterial verdrängen, ist derzeit nicht endgültig zu beurteilen. Unklarheiten bestehen noch im Hinblick auf potentielle Trägersubstanzen. Auch der mit der Aufbereitung aus xenogenem Material verbundene Verlust an osteoinduktiver Potenz stellt ein bisher nur unzulänglich geklärtes Problem dar.

Die Risiken einer potentiellen Infektionsübertragung und immunologische Abwehrreaktionen bei homogenen Transplantaten scheiden bei der autogenen Transplantation aus.

Die autogene Knochentransplantation gilt auch heute noch als Gold-Standard der Rekonstruktion knöcherner Defekte.

6 Calciumcarbonat-Implantate in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

6.1 Material und Methode

Von 1992-1996 wurden 68 Patienten knöchernen Defektrekonstruktionen unterzogen, bei denen insgesamt 89 verschiedenartige Calciumcarbonat-Implantate koralliner Herkunft inkorporiert wurden (Biocoral®, INOTEB, St. Gonnery, Frankreich). Die Altersverteilung lag zwischen 11 und 69 Jahren mit einem Mittel von 25,9 Jahren. Insgesamt wurden 25 weibliche und 42 männliche Patienten operiert.

Biocoral® ist eine mikro- und makroporöse Calciumcarbonatkeramik in Aragonit-Struktur, gewonnen aus den Skeletten der Südseekorallen *Macroporaria* (chemisch-physikalische Eigenschaften Kap. 4.2.2.3). Das als Formkörper, Block oder Granulat vorliegende Knochenersatzmittel wurde vor der Implantation der gewünschten Form angepaßt. Die Fixierung erfolgte entweder durch Klemmpassung zwischen den defektbegrenzenden Knochenfragmenten, Fixierung mit Fibrin-Gewebekleber, Titan-Schrauben und Miniplatten oder durch subperiostale bzw. submuköse Einlagerung. Bei Patienten, bei denen das Ersatzmaterial durch ein Osteosyntheseverfahren fixiert wurde, ist das verwendete Titanmaterial in Form von Schrauben- oder Miniplatten nach frühestens 12 Monaten entfernt worden. Bei diesen Patienten wurden bei der Entfernung des Osteosynthesematerials repräsentative Gewebeproben aus dem Bereich des Implantates gewonnen werden, die auf Knochenneubildungsprozesse und zelluläre Abwehrmechanismen untersucht wurden. Aus ethischen Gründen war im Rahmen der sekundären Modellierung des zu Knochen umgebauten Implantates nur bei diesen Patienten die Entnahme repräsentativer Gewebeproben zulässig. Diese Präparate wurden einer histologischen Aufarbeitung mit entkalkter und nicht entkalkter Einbettung zugeführt.

Bei Patienten, die entzündliche Reaktionen auf die Implantation von Calciumcarbonat aufwiesen, wurde Entzündungssekret nach Sterilabstrich mikrobiologisch auf die Beteiligung von Keimen überprüft.

Ein 18monatiger Nachbeobachtungszeitraum nach dem operativen Eingriff ergab sich aus dem zeitlichen Ablauf der diagnostischen Methoden für den Nachweis der Umbauprozesse des Knochenersatzmaterials. Konventionelle Röntgen- und computertomografische Untersuchungen zur Diagnostik der knöchernen Defizite bildeten die allgemeine Operationsvorbereitung.

Bei 15 Patienten, die älter als 18 Jahre waren, wurde eine präoperative baseline-Knochenszintigraphie in planarer und SPECT-Technik durchgeführt. In Abständen von jeweils sechs Monaten wurde der Befund durch vergleichbare röntgenologische Untersuchungen dokumentiert. Patienten mit einer präoperativen Knochenszintigraphie wurden gleichartigen Untersuchungen 3 Monate, 9 Monate sowie 15 Monate nach dem Eingriff unterzogen.

Das Vorgehen entsprach einem Protokoll der Ethikkommission des Universitätsklinikums Charité.

6.1.1 Indikationen der Implantationen

Biocoral® wurde als Knochenersatz bei Kiefer-Spalten (Lippen-Kiefer-Gaumenspalträger), bei entzündlich bedingten Knochendefekten des Gesichtsschädels, bei angeborenen oder erworbenen Anomalien des Schädelskeletts, bei Defekten nach tumorchirurgischen Eingriffen des Unterkiefers und Gesichtsschädels, bei der Auffüllung zystischer oder pseudozystischer Knochendefekte sowie bei posttraumatischen Knochendefiziten eingesetzt.

Die Indikationsstellung entsprach der alternativer Knochenersatzmittel und hatte das Ziel:

- eine notwendige allogene Implantation von Fremdknochen zu vermeiden,
- eine autogene Transplantation unnötig zu machen bzw.

- die Menge an autogen transplantiertem oder allogenen implantierten Knochen gering zu halten.

Bei prospektiv erkennbarem ersatzschwachem Transplantatlager wurde die Implantation vermieden. Floride oder chronische Entzündungen im Empfängergerewebe schlossen die Anwendung von Biocoral® gleichermaßen aus wie die Verwendung eines alternativen Knochenersatzes oder autologen Knochens.

Alternativen des operativen Vorgehens und der Art des möglichen Knochenersatzstoffes wurden dem Patienten eröffnet und mit ihm zusammen entschieden.

6.1.2 Diagnostische Nachweismethoden

Patienten mit Erkrankungen des Gesichtsschädels oder deren Folgezuständen, die wegen eines knöchernen oder Weichgewebedefizites durch eine Implantation des korallinen Ersatzmaterials behandelt wurden, sind präoperativ einer einheitlichen apparativen und zeitlich definierten Diagnostik unterzogen worden.

Neben der Erhebung allgemeiner klinischer und paraklinischer Parameter wurden in Vorbereitung des geplanten operativen Eingriffs röntgenologische, computertomografische und skelettszintigrafische Untersuchungen vorgenommen. Daneben erfolgte eine Dokumentation des klinischen Befundes durch fotografische Darstellung (en face-, Profil-, intraorale Bilder u.a.). Auf diese Weise war auch gegenüber dem Patienten der prä- und postoperative Zustand zu belegen.

Die klinische Beschreibung des Befundes sowie die Art der bildgebenden Diagnostik postoperativ sollte reproduzierbare Untersuchungstechniken beinhalten. Das Maß der Untersuchungen wurde unter strenger medizinischer Indikation auf das Notwendige beschränkt (Abb. 48).

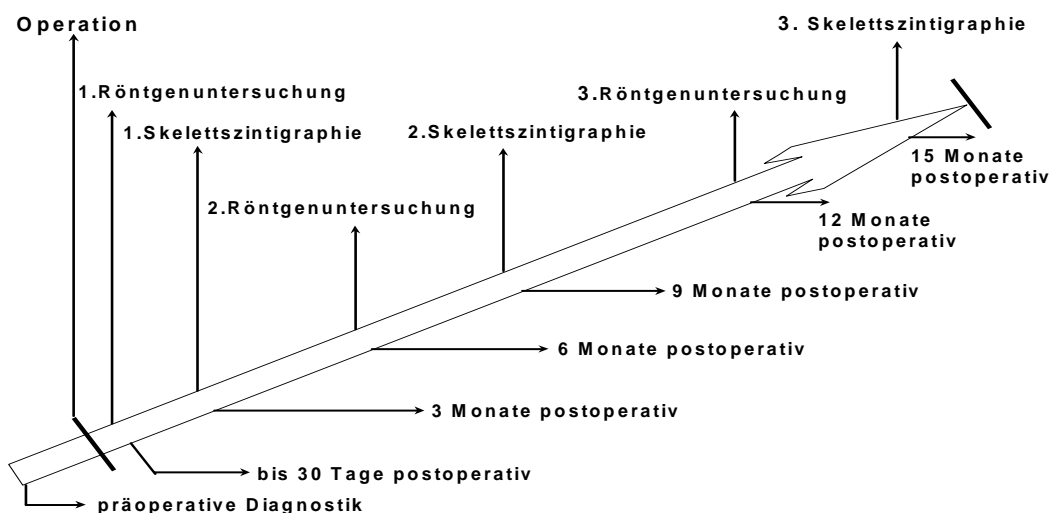


Abb. 48: schematischer zeitlicher Ablauf der Biocoral®- Untersuchungen

6.1.2.1 Radiologische Diagnostik

Zur Anwendung gelangten konventionelle Röntgenaufnahmen mit einer Schädeldarstellung in zwei Ebenen (p-a-Strahlengang, NNH-Aufnahmen, Schädel-Lateral-Aufnahmen, Kiefergelenkspezialaufnahmen nach Schüller oder Parma, Fernröntgenseitenbilder), tomografische Aufnahmen in der speziellen Orthopantomogramm-Technik und seltener Bißflügel- oder

Mundbodenaufnahmen. Bei ausgewählten Krankheitsbildern waren Computertomogramme in axialer und coronarer Schnittechnik oder Kernspintomogramme notwendig. Zur exakten Bestimmung von Nervkanalverläufen im Unterkiefer war mehrfach eine hochauflösende und eine spezielle Denta-CT-Software erfordernde Tomografie nötig. Bei posttraumatischen oder angeborenen und entwicklungsbedingten Defekten im Bereich des Mittelgesichts, der inneren knöchernen Orbita und der Kalotte war bei mehreren Patienten eine dreidimensionale Bildrekonstruktion des Computertomogrammes zur exakten Analyse des knöchernen Defektes und Planung der Abmessungen und Fixierung des zu implantierenden Knochenersatzmittels notwendig.

Die radiologische Diagnostik erfolgte in Vorbereitung des operativen Eingriffs, unmittelbar postoperativ (mindestens jedoch in den ersten 30 Tagen nach der Implantation) sowie im sechsten und im zwölften Monat nach dem Eingriff (Abb. 49).

6.1.2.2 Nuklearmedizinische Diagnostik

Zur Objektivierung der Knochenumbauprozesse im Gebiet der Implantation wurden in zeitlich definierter Folge nuklearmedizinische Skelettszintigraphien in planarer und SPECT-Technik (single-photon-emission-computer-tomography) durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde ein mit dem radioaktiven Nuklid ^{99m}Tc -markiertes Methylen-diphosphonat intravenös appliziert und nach einer systemischen Verteilungszeit von 120 min. mittels Szintillationskamera die Anreicherung im Knochen gemessen. Methylen-diphosphonat wird von vitalen Osteoblasten bei der Bildung von Knochen in der Osteoneogenese metabolisiert. Die quantitative Größe der Anreicherung in einer knöchernen Region des Körpers ist daher Ausdruck für einen aktiven Knochenstoffwechsel (zum Winkel 1990, Schicha 1991). Neben der digitalen Wandlung der in Scans gemessenen Signale werden diese in Form von farblich dichten und unterschiedlich lokalisierten Arealen des Skeletts sichtbar gemacht (Fogelman u. Collier 1989). Mit der Knochenszintigraphie können keine absoluten metabolischen Quoten gemessen werden, sondern durch den Symmetrievergleich Quotienten von metabolischer Aktivität im Vergleich zum örtlichen Maximum (Bares 1994).

Durch eine Abfolge von mehreren Untersuchungen sollte die Dynamik des Knochenumbauprozesses kontrolliert werden. Die Knochenszintigraphie wurde drei Monate nach dem operativen Eingriff erstmals durchgeführt. Vorgesehen waren generell drei Untersuchungen, wobei die zweite im 9. postoperativen Monat, die dritte im 15. postoperativen Monat vorgenommen werden sollte. Stellte sich bereits neun Monate nach der Implantation eine Reduzierung des drei Monate postoperativ auffälligen Aktivitätsniveaus ein, so wurde in Einzelfällen auf eine letzte Untersuchung verzichtet.

Trotz der Unterschreitung der gesamtzulässigen radioaktiven Strahlenbelastung pro Jahr wurde die Konzentration des applizierten Radionuklids halbiert. Kompensatorisch wurde die Scan-Zeit verdoppelt, um die Aussage der Untersuchung in gleicher Schärfe treffen zu können.

Bei Patienten mit einem Alter unter 18 Jahren und Frauen im gebärfähigen Alter wurde diese Untersuchung vermieden.

Seit 1994 wurde das Studienprotokoll erweitert. Zusätzlich wurde eine präoperative Skelettszintigraphie durchgeführt. Hier sollte ein Ausgangsbefund erstellt werden, der Auskunft über die Grundaktivität des zumeist krankhaft veränderten Knochens geben sollte. Dieses Signal diene als Referenz für die weiteren Auswertungen.

Das Vorgehen entsprach einem durch die Ethikkommission der Einrichtung bestätigten Protokoll.

6.1.2.3 Histologische Diagnostik

Die gewonnenen knöchernen Gewebeproben wurden sofort nach ihrer Entnahme in eine gepufferte

10%-ige Formaldehyd-Lösung gegeben. Die Dauer der Fixierung betrug in der Regel ca. 16 Stunden, niemals weniger als zehn Stunden.

Als Einbettungsverfahren kommen bei dem speziellen Untersuchungsmaterial nur Methoden in Betracht, mit denen sowohl das in der Probe enthaltene Weichgewebe, als auch die Hartsubstanzen bearbeitet werden können, d.h. die in der Folge mit einem Mikrotom geschnitten werden. Grundsätzlich wäre dies zum einen durch Entkalkung mit nachfolgender konventioneller Paraffineinbettung möglich. Dabei ist jedoch mit dem Auftreten verschiedener Artefakte zu rechnen.

Eine weit bessere, aber auch aufwendigere Methode stellt die verwandte Metacrylateinbettung dar, wie sie zum Beispiel auch in der Knochen- und Knochenmarkhistologie Anwendung findet. Hierbei kann auf eine Entkalkung verzichtet werden, da bei Anwendung eines speziellen Hartschnittmikrotoms geringere Schnittdicken als bei der konventionellen Paraffineinbettung möglich sind.

Für die anfallenden sehr kleinen Proben wurde das von Romeis (1989) empfohlene Verfahren verwendet: Die Gewebstücke werden nach dem Entwässern in einer aufsteigenden Alkoholreihe für einige Stunden in absoluten Alkohol gegeben, danach werden die Proben in das metacrylathaltige Einbettmittel gebracht, welches bei langsam ansteigender Temperatur erst in die Gewebstücke eindringt und bei Erreichen der kritischen Polymerisationstemperatur (zwischen 50°C und 60°C je nach Ansatz) polymerisiert und erhärtet. Die erforderlichen Zeiten richten sich weitgehend nach der Größe und Konsistenz des Gewebes und können entsprechend veränderlich sein.

Das Schneiden der Proben erfolgte mit einem Rotationsmikrotom (D- Messer) der Firma Reichert mit einer Schnittdicke von 1 µm. Die abgehobenen Schnitte werden dann auf beschichtete Objektträger aufgezogen und getrocknet. Das Eindecken erfolgt konventionell mittels Deckgläschen und Eindeckharz. Als Färbungen dienten zum einen die konventionelle Hämatoxylin-Eosin-Färbung, zum anderen wurde von jedem histologischen Schnitt eine Färbung nach Goldner (1983) angefertigt. Die Methode nach Goldner stellt eine Trichomfärbung dar, mit der besonders Bindegewebe und Knochen gut beurteilt werden können, insbesondere gestattet sie eine Differenzierung zwischen mineralisierter und nicht mineralisierter Knochenmatrix (Romeis 1989). Es färben sich dabei die angegebenen Komponenten an, wie in Tabelle 16 zusammengestellt:

Tab. 16: Anfärbung von histologischen Strukturen mit der Färbung nach Goldner

Zellkerne	bräunlich
Zytoplasma	ziegelrot
Bindegewebe/ Kollagen	grün
saure Glukosaminoglykane	grün
reifer mineralisierter Knochen	leuchtend grün
Osteoid	rötlich-orange
verkalkte Knorpelmatrix	hellgrün

6.1.2.4 Mikrobiologische Diagnostik

Bei Patienten, die chronische Entzündungsreaktionen im Gebiet der Implantation oder der benachbarten Weichteile aufwiesen, wurden Sterilabstriche sowohl aus dem Wundgrund, als auch von Fistelsekreten entnommen. Diese wurden in üblicher Weise in aerobe und anaerobe Kulturmedien gegeben und nach Erregeranzucht einer Resistenztestung unterzogen.

Bei diesen Patienten wurden parallel dazu Entzündungsparameter und Temperaturmessungen sowie sonografische Wundgebietsbeurteilungen und Kontrollen des Lymphabstromgebietes vorgenommen.

6.1.2.5 Allgemeine Methodik

Die klinische Untersuchung beinhaltete nicht nur die inspektorische und palpatorische Prüfung der Implantatregion auf funktionell-mechanische Belastbarkeit, Verschieblichkeit, äußere Konfiguration und Reaktionszustand der periimplantären Weichgewebe, sondern auch die Objektivierung der funktionellen Zustände und die Dokumentation des subjektiven Empfindens des Patienten bezüglich Funktion und Ästhetik. Zur Objektivierung erfolgte eine fotografische Dokumentation.

6.2 Ergebnisse

6.2.1 Morbiditätsverteilung

Calciumcarbonat-Implantate (Biocoral®) wurden bei Erkrankungen des Fazio- und Neurokraniums oder deren Folgezuständen angewendet. Angeborene und entwicklungsbedingte Anomalien, knöcherne Defizite nach Tumoroperationen, als Folge von Entzündungsgeschehen oder traumatischen Einwirkungen wurden behandelt. Die tabellarische Übersicht 17 verdeutlicht globale Zuordnungen zur gültigen Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-9).

Tab. 17: Biocoral®- Implantation und Morbiditätsverteilung

Kategorie	Krankheitssystematik	ICD- Nr.	Anzahl
Kongenitale Anomalien	Lippen-Kiefer-Gaumenspalten	749.2	23
	Schädel-, Gesichts-, Kiefer- Deformitäten	754.0	15
Verletzungen/ Vergiftungen	Fraktur des Schädeldaches	800.2	1
	Fraktur des Unterkieferknochens	802.2	1
	Fraktur der Kieferknochen und der Augenhöhle	802.4 802.6	14
	Spätfolgen	905.0	2
Krankheiten der Verdauungsorgane	Entzündliche Affektionen des Kiefers: Chronische Oberkieferosteomyelitis	526.4	1
	Odontogene Zysten	526.0	3
	Aneurysmatische Kieferzyste	526.2	1
Krankheiten des Skeletts	Osteomyelitis des Mittelgesichtes	730.1	2
Neubildungen	Bösartige Neubildungen Unterkiefer	170.1	1
	Gutartige Neubildungen Unterkiefer	213.1	4
Gesamt			68

Zumeist handelte es sich bei den Erkrankungen um sekundäre Korrekturen von persistierenden Knochendefiziten oder um Folgezustände nach traumatischem Knochenverlust, bei Knochenbruch-Defektheilung, nach ablativer Tumorchirurgie oder nach Entfernung entzündlicher oder zystischer Knochenveränderungen.

6.2.2 Verteilung der Implantate

Insgesamt gelangten 68 Patienten zur Auswertung, bei denen 89 verschiedene Implantate inkorporiert wurden. Die differente Zahl kam zustande durch das Auftreten kombinierter Verletzungen, beispielsweise mit der Beteiligung von knöcherner Augenhöhlenkontur und lateraler Mittelgesichtsfraktur oder durch das Vorkommen doppelseitiger Kieferspalt.

Bei 7 Patienten erfolgten mehrfache operative Eingriffe zur schrittweisen Augmentation ausgedehnter knöcherner Defekte. Die Zeiträume zwischen den Implantationen lagen bei minimal 6 bis maximal 13 Monaten.

Es wurden 25 anatomisch vorgeformte Biocoral®- Körper, 40 Blöcke in unterschiedlicher Stärke sowie 24 definierte Mengen Implantatgranulat eingesetzt.

Die Verteilung der Implantate auf die verschiedenen anatomischen Regionen ergab sich wie folgt (Tab. 18):

Tab. 18: Implantatverteilung auf anatomische Regionen

Anatomische Schädelregion	Anzahl
Schädelkalotte	3
Knöcherner Orbitaring	14
Orbitaboden/ Orbitawände	9
Jochbeinmassiv	10
Jochbogen	5
Nasenskelett	2
Oberkiefer (Kieferspalte einseitig)	22
Oberkiefer (Kieferspalte doppelseitig)	3
Unterkiefer – Körper	11
Unterkiefer – Kinn	6
Unterkiefer - Gelenkfortsatz	1
Unterkiefer - aufsteigender Ast	3
Gesamt	89

6.3 Klinische Ergebnisse

6.3.1 Gesamtergebnisse

Die Patienten oder deren Angehörige wurden nach Inkorporation und bei vereinbarten Kontrolluntersuchungen nach dem subjektiven Empfinden bezüglich des Wundheilungsverlaufes, des ästhetischen Ergebnisses und der funktionellen Beeinträchtigung bzw. Wiederherstellung befragt.

In den ersten 14 Tagen nach Implantation bewerteten 63 Patienten (92,6 %) das ästhetische Ergebnis mit "gut". Je zwei männliche und zwei weibliche Patienten waren "zufrieden" (5,9 %). Ein Patient hatte einen sichtbareren Erfolg erwartet und empfand das Ergebnis als "schlecht" (1,5 %).

Bedingt durch klinische Mißerfolge erhöhte sich die Zahl der mit "schlecht" bewerteten ästhetischen

Ergebnisse innerhalb der ersten sechs Monate des Nachbeobachtungszeitraumes auf 12 (17,6 %). 56 Patienten empfanden das Ergebnis als "gut" (82,4 %).

Bei der subjektiven Einschätzung der Funktion empfanden unmittelbar nach der Implantation 3 Patienten das Ergebnis "befriedigend" (4,4 %). 65 Patienten bewerteten es mit "gut" (95,6 %).

Am Ende des halbjährigen Nachbeobachtungszeitraumes korrelierte die Zahl von 7 Patienten (10,3 %), die mit dem Ergebnis nicht zufrieden waren nicht mit den klinischen Mißerfolgen, da selbst bei Abstoßung oder notwendiger Entfernung des Biomaterials die Funktion als nicht beeinträchtigt beschrieben wurde.

Bei 51 Patienten verliefen die Implantation, der postoperative Heilungsverlauf und die Rekonvaleszenzphase über 18 Monate problemlos (75 %). Begleitet von Entzündungsprozessen stießen sich bei 10 Patienten (14,7 %) die Implantate spontan ab. Bei drei Patienten erfolgte die Implantatentfernung durch einen operativen Zweiteingriff wegen ungenügender Weichteilbedeckung oder eines fulminanten Entzündungsprozesses (4,4 %). Zwei partiell nach intraoral freiliegende Implantate wurden teilweise entfernt und die Wunden durch sekundären Weichgewebsverschluß gedeckt. Hier gestaltete sich der weitere Heilungsverlauf unauffällig (2,9 %). Wegen des Rezidivs eines Unterkiefer tumors mußte ein bereits partiell konsolidiertes und in Umbau befindliches Implantat entfernt werden (1,5 %). Ein Patient (1,5%) hatte sich nach sechs Monaten und bis dahin unauffälligem Heilungsverlauf der weiteren Nachbeobachtung entzogen (Abb. 49).

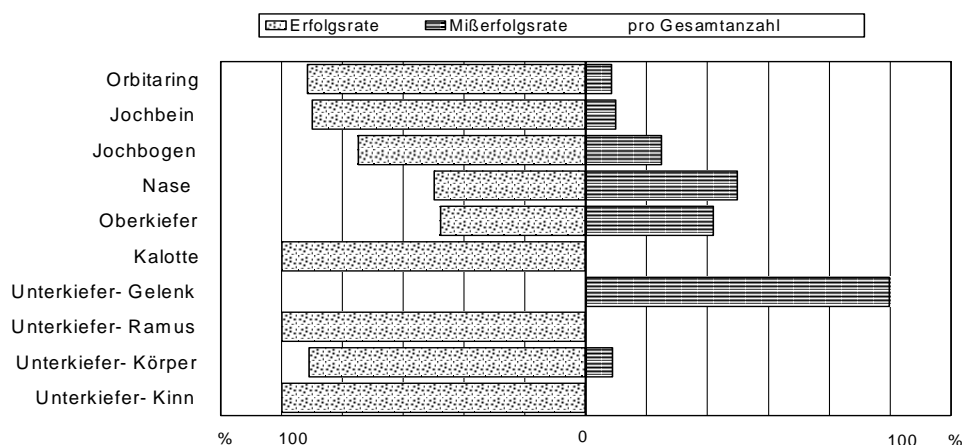


Abb. 49: Subjektive Erfolgs-/Mißerfolgsverhältnis nach anatomischen Regionen

6.3.2 Indikationen und Ergebnisse

Die Implantationen von Biocoral® erbrachten bei verschiedenen Krankheitsbildern und Indikationsgruppen unterschiedliche Ergebnisse. Bei Frakturen des Unterkiefers, des Gesichtsschädels, der Kalotte oder der Oberkiefer- Mittelgesichtsregion waren bis auf einen Patienten mit veralteter verlagelter Mittelgesichtsstrümmfraktur keinerlei Mißerfolge zu verzeichnen. Bei einer Augmentationsplastik am margo infraorbitalis kam es in der Folge 10 Wochen postoperativ zu einer Schwellung des Unterlides mit anschließender Entleerung serösen Sekrets. Das Implantat mußte daraufhin entfernt werden. Alle anderen Implantate heilten reizfrei ein. Der Nachbeobachtungszeitraum zeigte keine Besonderheiten.

In der Gruppe der angeborenen oder entwicklungsbedingten Schädel-, Gesichts- und Kieferdeformitäten war eine operative Entfernung eines Kinnaugmentates notwendig, das sich durch Implantatbruch aus der osteosynthetischen Fixierung gelöst hatte. Bei einem Kind mit knöcherner nasaler Hypoplasie hatte das Implantat nach einem Nasenrückenaufbau eine Perforation im cavum nasi verursacht und mußte entfernt werden. Bei 86,6 % der Patienten heilten die Implantate mit gutem Erfolg ein.

Eine Patientin mit anderenorts bereits versuchter Augmentation mit anderen alloplastischen Materialien im Mittelgesichtsbereich infolge einer postinflammatorischen Wachstumsstörung nach frühkindlicher Oberkieferosteomyelitis zeigte heftige Abstoßungsreaktionen nach Implantation einer korallinen Orbitabodenschale. Weitere Ergebnisse von Implantationen im postinflammatorisch veränderten Knochen können nur anhand einer Patientin mit knöcherner Unterkieferhypoplasie gegeben werden. Hier heilte ein subperiostal eingelagertes Implantat reizlos ein.

Bei ausgedehnten zystischen oder pseudozystischen Knochendefekten im Unterkiefer wurden alle implantierten Formkörper in den Knochen integriert. Lediglich Biocoral®-Granulat, das zum Ausfüllen von Restspalträumen zwischen Knochen und Implantat inkorporiert wurde, wurde schrittweise über eine Schleimhautdehiszenz abgestoßen. Die Wunde heilte sekundär.

Nur bei einem Patienten mit einer kastenförmigen anterioren Unterkieferresektion infolge eines oralen Plattenepithelkarzinoms wurde das Implantat zur Knochendefektfüllung angewendet. Trotz postoperativer Radiotherapie heilte das Implantat ein. Der Heilungsprozeß konnte nur 14 Monate nachbeobachtet werden, da der Patient infolge pulmonaler Metastasierung verstarb. Bei drei von vier Implantationen nach chirurgischer Entfernung gutartiger Unterkiebertumoren waren keinerlei Komplikationen der Integration zu bemerken. Bei einem Patienten mußte wegen eines Rezidivs eines ossifizierenden Fibroms des Unterkiefers nach 11 Monaten eine nochmalige Revision erfolgen, wobei sich während des Folgeeingriffs im Bereich der vorhergegangenen Defektfüllung ein vollständiger knöcherner Umbau nachweisen ließ.

Bei der Kieferspalt-Osteoplastik im Rahmen des Auftretens kongenitaler Spaltmißbildungen waren die schlechtesten Ergebnisse zu verzeichnen. Von insgesamt 23 Patienten waren nach 18 Monaten nur bei 12 Patienten komplikationslose Heilungsverläufe nachzuweisen. Bei 10 Kindern kam es in Zeiträumen von minimal 1 Monat bis maximal 6 Monate nach Inkorporation zur Abstoßung oder notwendigen Entfernung der Implantate infolge von Entzündungsreaktionen oder Schleimhautdehiszenzen. Bis auf zwei Kinder unterzogen sich alle anderen einer kieferorthopädischen Behandlung. Bei nur 2 Patienten war die entstandene Knochenmenge ausreichend zur Aufnahme dentaler Titan-Implantate. Bei diesen wurde die tertiäre Osteoplastik im Erwachsenenalter durchgeführt. Der Zeitpunkt der Implantation künstlicher Zahnwurzeln lag bei einem Patienten 17 Monate postoperativ, bei einem anderen im 21. Monat nach Biocoral®-Implantation.

6.3.3 Ergebnisse röntgenologischer Untersuchungen

Von insgesamt 68 Patienten konnten bei 58 Patienten im vorgeschriebenen zeitlichen Rahmen röntgenologische Nachuntersuchungen vorgenommen werden. Hierbei wurden die Aufnahmen des präoperativen Zustandes als Referenz ausgewertet. Die postoperativen Bilder wurden in reproduzierbarer Art aufgenommen. Bei 10 Patienten konnte aufgrund fehlender Bereitschaft keine kontinuierliche Diagnostik erfolgen, so daß bezüglich der radiologischen Auswertung von einer Gesamtzahl von 58 Patienten ausgegangen werden muß (Abb. 50).

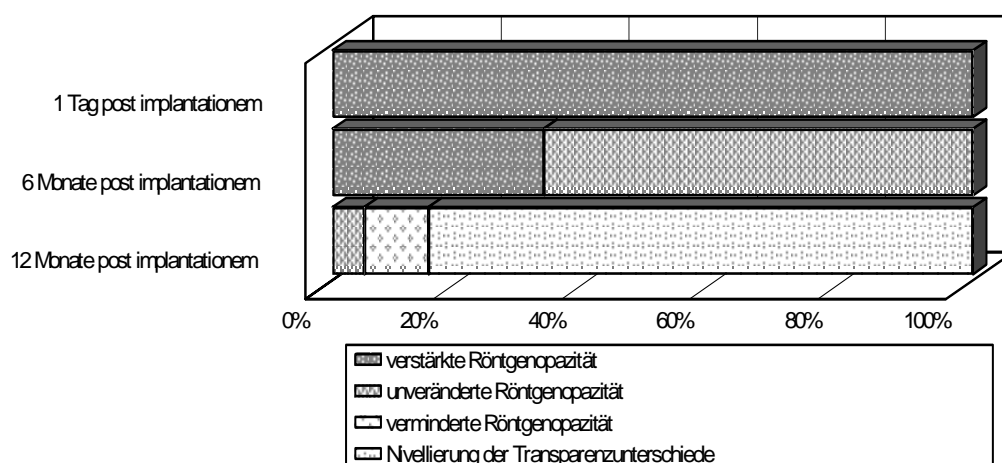


Abb. 50: Verteilung der Veränderung der Röntgenopazität der Biocoral®- Implantate im Verlauf der Nachuntersuchungen und bezogen auf die Voruntersuchungen

Bei allen 58 Patienten war nach der Implantation und abhängig von der Lokalisation im Vergleich zur Voraufnahme eine verstärkte Röntgenopazität mit röntgenoptischer Sichtbarmachung des Implantats zu finden. Die geringere Strahlentransluzenz der Implantate im Vergleich zum umgebenden Knochen war einerseits bedingt durch die unterschiedliche Kristallstruktur und andererseits durch anatomisch bedingte Stärken des ortsständigen Lagerknochens.

Bei 39 Patienten (67 %) waren in der Untersuchung 6 Monate nach der Implantation deutliche Verminderungen der Transparenzunterschiede zwischen Implantat und Lagerknochen zu finden. Bei 19 Patienten (33 %) zeigten sich keine qualitativen Transparenzunterschiede im Röntgenbild. Auffällig war, daß 16 dieser letztgenannten Patienten mit Implantatblöcken oder schichtdicken Formkörpern versorgt waren. Bei 2 Patienten wurde eine Orbitabodenplastik bei ersatzschwachem Knochenlager vorgenommen. Eine Patientin hatte sich einer Aufbauplastik in Frontalkalottenbereich mit Implantation mehrerer 10 mm-starker Biocoral®- Formkörper unterzogen.

Nach 12 Monaten fanden sich bei 49 Patienten (84,5 %) vollständige Nivellierungen der röntgenologischen Transparenzunterschiede zwischen Implantat und umgebendem Knochen.

Bei 3 Patienten (5,2 %) ergaben sich im Vergleich zur Untersuchung unmittelbar postoperativ keinerlei Unterschiede, ohne Abstoßungserscheinungen oder klinisch eine Mobilität der Implantate festzustellen. Auffällig war, daß bei 6 Patienten (10,3 %) Abnahmen der Röntgenopazität gefunden wurden. In allen Fällen der verstärkten Strahlentransluzenz im Verlaufe der Nachuntersuchungen waren Harmonisierungen von postoperativ auffälligen und oftmals diskontinuierlichen Konturverläufen röntgenologisch relevanter Strukturen zu verzeichnen.

Bei 10 Patienten kann kein Vergleich erfolgen, da lediglich prä- und postoperative Untersuchungen vorlagen, eine weitere Verlaufskontrolle bei mangelnder Compliance nicht erfolgte.

Die Darstellungen in den Abbildungen 51 und 52 demonstrieren exemplarisch die röntgenologischen Befunde im Verlaufe der Nachuntersuchungen.

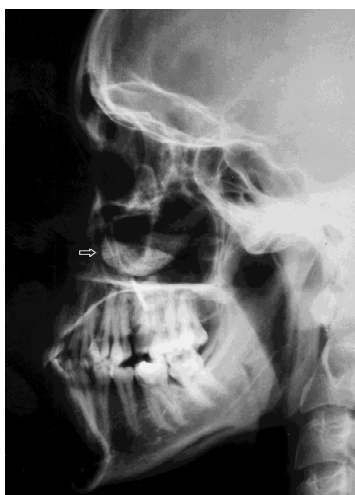


Abb. 51: Röntgenologische Darstellung eines Biocoral®-Jochbeinaugmentates (Pfeil) unmittelbar postoperativ mit ausgeprägter Röntgenopazität

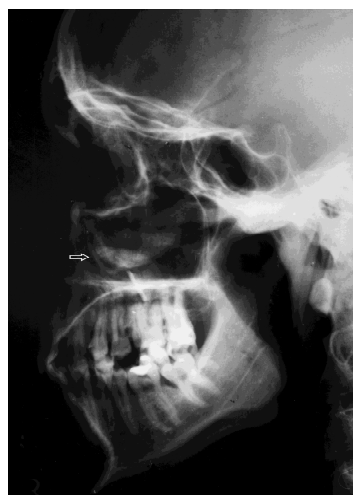


Abb. 52: Röntgenologische Darstellung wie in Abb. 51 12 Monate postoperativ mit nahezu vollständiger Rückbildung der Röntgenopazität (Pfeil)

6.3.4 Ergebnisse nuklearmedizinischer Untersuchungen

Vor der geplanten Implantation sowie in Abständen von drei, neun und fünfzehn Monaten nach dem Eingriff wurden bei ausgewählten Patienten skelettszintigrafische Untersuchungen durchgeführt. Die präoperative Diagnostik diente als Referenzsignal zum qualitativen Vergleich im Verlaufe der Nachkontrollen. 27 Patienten unterzogen sich dieser Szintigraphie, wobei wegen einer Ergänzung des Studienprotokolls während des Gesamtuntersuchungszeitraumes nur 19 Patienten zusätzlich eine präoperative base-line-Untersuchung erhielten (70 %). 4 Patienten entzogen sich der abschließenden Knochenszintigraphie 15 Monate postoperativ.

Zusätzlich zu den 27 genannten wurde bei 2 Patienten die Abfolge der Untersuchungen begonnen, doch wurden nach der ersten postoperativ durchgeführten Szintigraphie auf weiter folgende verzichtet, da in einem Fall eine notwendige Implantatentfernung erfolgte, in einem anderen eine Abstoßungsreaktion mit Verlust des Implantats auftrat.

Bei allen 27 Patienten war im Vergleich mit der Voruntersuchung eine deutliche Aktivitätsanreicherung im Gebiet der Implantation zu verzeichnen. Diese drückte sich anhand der bildlichen Darstellungen der planaren und SPECT-Szintigraphien aus. Verschiedene farbliche Zuordnungen in Projektion auf anatomische Regionen markierten unterschiedlich hohe Aktivitätsniveaus von Knochenumbauprozessen. Bei allen untersuchten Patienten traten nach anfänglich hohen Radionuklidanreicherungen in der Implantat- und Periimplantatregion Reduzierungen der Niveaus im Verlaufe der Nachuntersuchungen auf. Von 27 Patienten hatten sieben bereits neun Monate nach der Implantation wieder das szintigrafische Knochenstoffwechsel-Aktivitätsniveau erreicht (26 %). Bei 15 von 27 Patienten (56 %) war 15 Monate postoperativ wieder das präoperative Niveau erreicht. Bei vier Patienten lassen sich abschließende Aussagen hinsichtlich der nuklearmedizinischen Untersuchungen nicht definieren, da sie sich der letzten diagnostischen Kontrolle entzogen. Bei zwei der genannten hatte sich jedoch bereits neun Monate postoperativ das Bild des Ausgangsbefundes eingestellt. Bei den anderen beiden Patienten war eine deutliche Reduzierung der Aktivitätsanreicherung zu verzeichnen.

Drei Patienten wiesen in postoperativen szintigraphischen Kontrollen Aktivitätsmehranreicherungen in Projektion auf andere anatomische Schädelareale, ausnahmslos der Gegenseite, auf. Zum einen

war das die Knochenregion des os temporale, zum anderen zweimal das Gebiet der gegenseitigen Maxilla und des os zygomaticum.

Die Abbildungen 53 und 54 stellen exemplarisch einen visuellen Vergleich der skelettszintigraphisch gemessenen Aktivitätsniveaus im Verlaufe der Nachuntersuchungen dar.

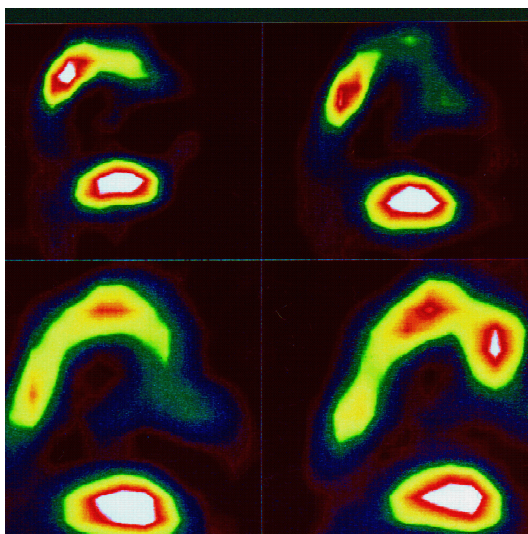


Abb. 53: Aktivitätsmehranreicherung in Projektion auf den rechten Unterkieferkörper und das Kinn in der SPECT-Szintigraphie 3 Monate postoperativ nach Biocoral®- Augmentation bei Hemiatrophia faciei

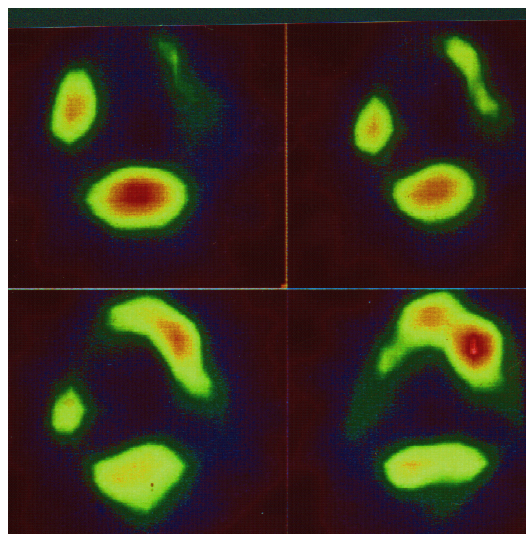


Abb. 54: Reduzierte, noch darstellbare Aktivitätsmehranreicherung in Projektion auf den rechten Unterkieferkörper und das Kinn in der SPECT-Szintigraphie 9 Monate postoperativ nach Biocoral®- Augmentation bei Hemiatrophia faciei

6.3.5 Ergebnisse histologischer Untersuchungen

Bei acht Patienten erlaubten sich bei der Entfernung von Osteosynthesematerial oder bei modellierenden Sekundäreingriffen Entnahmen von Gewebeproben zur Verifizierung von Knochenumbauprozessen. Die Entfernung des Osteosynthesematerials erfolgte im Zeitraum 18 Monate nach der Implantation (min. 525. Tag, max. 561. Tag post operationem).

Bei weiteren sieben Patienten wurde im Rahmen notwendiger Entfernungen von Implantatmaterial eine histologische Begutachtung des Implantates und auch der periimplantären Weichgewebe vorgenommen (Tab. 19). Die Entnahmezeitpunkte verteilten sich zwischen dem 1. und dem 7. postoperativen Monat (min. 28. Tag, max. 215. Tag post operationem).

Die histologischen Bilder gleichen sich bei Patienten, bei denen bei reizlosem klinischem Heilungsverlauf im Rahmen der Osteosynthesematerialentfernung oder sekundär modellierender Eingriffe eine Gewebeprobe aus dem Implantatbereich entnommen wurde. Histologisch erkennt man ein regelrecht aufgebautes Fragment lamellären Knochens mit teilweise gut sichtbaren parallel orientierten Zementlinien. Daneben findet sich Osteoid innerhalb von Poren einer schollig-amorphen basophilen Substanz. In der Knochenmatrix sind einzelne, unterschiedlich große zellhaltige Lakunen erkennbar, wobei besonders in den größeren einzelne Osteoklasten liegen. Randlich, teilweise aber auch allseitig von lamellärem Knochen umgeben, werden immer wieder Fragmente einer teils homogenen, teils schollig amorphen basophilen Substanz beschrieben, bei der es sich nach histologischen Befunden um Anteile des Implantates handelt. Die Oberfläche dieser Fragmente steht teilweise in sehr innigem Kontakt zur Knochenmatrix und geht an diesen Stellen ohne Ausbildung einer zelligen Reaktion kontinuierlich in Knochen über. An den Stellen, wo die Implantatfragmente dem Knochen nicht anliegen, findet sich ein Überzug aus einem neu gebildeten, relativ zellreichen Bindegewebe. An der Grenze Bindegewebe- Implantat kommt es über klastische Vorgänge zu einer Resorption des Materials. In dieser Grenzzone sind, im Gegensatz zu den Arealen innigen

Kontaktes, osteoblastische Prozesse nicht nachweisbar. Die Abbildungen 55 und 56 stellen repräsentative histologische Ergebnisse dar.

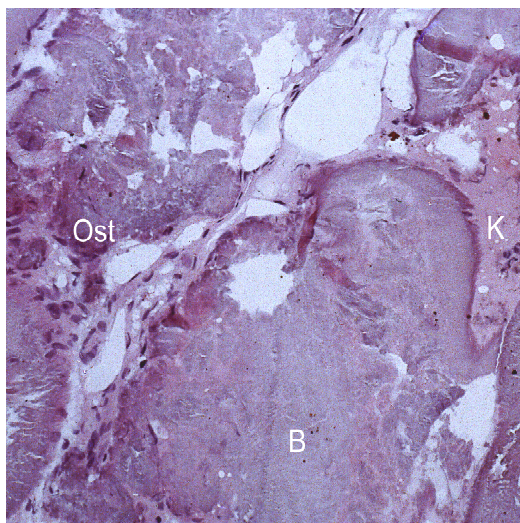


Abb. 55: Histologisches Schnittbild 6 Monate post operationem: Fragment mit regelrecht aufgebautem lamellärem Knochen (K), Osteoid (Ost.) und schollig amorphen Calciumcarbonat-Implantatanteilen (B) mit grenzschichtfreiem Implantat-Knochen-Kontakt, (HE-Färbung, 50x)

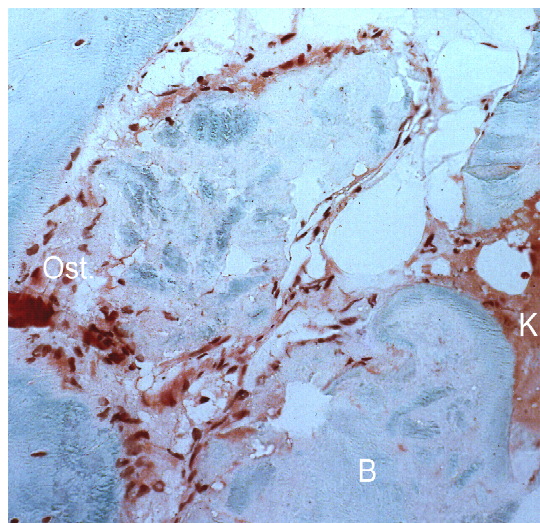


Abb. 56: Histologisches Schnittbild 6 Monate post operationem: Fragment mit regelrecht aufgebautem lamellärem Knochen (K), Osteoid (Ost.) und schollig amorphen Calciumcarbonat-Implantatanteilen (B), Zeichen der Degradation, (Goldner-Färbung, 50x)

Bei sieben Patienten wurden aufgrund einer Abstoßungs- oder Unverträglichkeitsreaktion nach Biocoral®- Implantation Gewebeprobe aus dem entzündlich veränderten periimplantären Weichgewebe und aus dem Implantat selbst entnommen und einer histologischen Begutachtung zugeführt. Neben wabenartigem porösem kalkartigem Material wurde bei einheitlichem histologischem Bild zellreiches Bindegewebe mit Rundzellinfiltrationen und Einlagerung mehrkerniger Riesenzellen vom Fremdkörpertyp vorgefunden. Daneben imponieren Bindegewebsneubildungen mit chronisch entzündlich verändertem Granulationsgewebe.

In den porösen Hohlräumen des Implantates findet sich ein dichtes zellreiches Infiltrat von neutrophilen Granulozyten. Fokal lagern zahlreiche Fibrinfäden sowie Agglomerate von teilweise hämolysierten Erythrozyten. Seltener sind Histiozyten, Fibroblasten und Endothelknospen neugebildeter Kapillaren zu erkennen.

Nur bei einem Patienten mit einem Jochbogenersatz infolge Knochendefektes nach phlegmonöser odontogener Abszeßausbreitung im Mittelgesichtsbereich war neben den genannten Entzündungszeichen mit humoraler Abwehrreaktion gleichzeitig die Neubildung von Knochen mit Vorhandensein von Osteoid und bereits ausgereiftem Knochen nachzuweisen (Tab.19).

Tab. 19: Histologische Gewebeuntersuchungen nach Art der Implantation

Histologische Untersuchung bei:		n	
modellierender Knochenkorrektur/ Entnahme des Osteosynthesematerials (klinisch normaler Heilungsverlauf)		Implantat- Unverträglichkeit/ Abstoßungsreaktion (klinisch anormaler Heilungsverlauf)	
posttraumatischer Jochbeinaufbau	4	Kieferspaltenosteoplastik	4
posttraumatischer Orbitaaufbau	1	postinfektiöser Jochbogenersatz	1
mandibuläre Hemiatrophia faciei	2	postinfektiöse Orbitabodenplastik	1
Dysplasie der Frontalkalotte	1	Nasenrückenaufbau	1
gesamt	8	gesamt	7

6.3.6 Ergebnisse mikrobiologischer Untersuchungen

Sieben Patienten zeigten nach der Implantation im klinischen Erscheinungsbild und in der paraklinischen Diagnostik Entzündungszeichen, die mit periimplantären Weichgewebsschwellungen, Hämatombildungen, chronisch-fistelnder Sekretion und z.T. auch systemischer Entzündungssymptomatik wie Körpertemperaturerhöhungen, Leukozytose, Linksverschiebungen im Differentialblutbild und Erhöhungen des C-reaktiven Proteins einhergingen. Bei diesen Patienten wurden Wund- und Sekretabstriche mit anschließender Erreger- und Resistenzbestimmung auf aeroben und anaeroben Nährmedien veranlaßt. Bei einem Patienten mit doppelseitiger persistierender Kieferspalte und erfolgter Osteoplastik mit Biocoral® kam es zur ausgedehnten Wundinfektion mit Abszeßbildungen im Oberkiefer vestibulum und im Bereich des Nasenbodens. Hier ließen sich nach Inzision des häutigen Nasenbodens aus dem Abstrich Mykoplasmen anzüchten. Unter systemischer Antibiose und chirurgischer Revision kam es zum raschen Abklingen der Symptomatik.

Bei allen anderen sechs Patienten war aus mehreren aufeinanderfolgenden Wundabstrichen keine Erregeranzucht gelungen. Sowohl aerobe als auch anaerobe Kulturen blieben steril.

6.4 Diskussion

6.4.1 Methodenkritik

Die Indikation zum Einsatz des Knochenersatzmaterials Biocoral® wurde entsprechend der des Einsatzes anderer allogener Implantate oder der Verwendung von autologem oder konserviertem Knochen gestellt. Klinische Erfahrungen gab es in Deutschland nicht. Der Einsatz in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie in Deutschland ist neu. Die internationale Literatur bescheinigt diesem Material in vitro und in vivo hervorragende Eigenschaften sowohl bezüglich der Verträglichkeit als auch seiner Potenz, in kurzen Zeiträumen zu körpereigenem Knochen umgewandelt zu werden. Aus diesem Grunde konnten kritische Wertungen prospektiv für den Einsatz in der Mund-, Kiefer-

und Gesichtschirurgie nicht getroffen werden.

In Abstimmung mit der Ethikkommission des Universitätsklinikums sollten alle Erkenntnisse dokumentiert werden. Die Aufklärung zum Einsatz und operativen Eingriff erfolgte anhand der übermittelten Erfahrungen aus dem internationalen Schrifttum. Auch das Einverständnis der Patienten für die langfristigen Kontrolluntersuchungen wurde präoperativ dokumentiert. Trotz allem haben nicht alle Patienten die vereinbarten Termine zur Nachuntersuchung wahrgenommen. Vor allem problemlose Heilungsverläufe entzogen sich späteren Nachuntersuchungen, so daß hier Verfälschungen und Unschärfen der klinischen Aussage entstehen, da Negativergebnisse der Implantation intensiver ausgewertet und nahezu lückenlos nachbeobachtet wurden. Patienten mit Wundheilungsstörungen oder Spätreaktion auf die Implantation unterzogen sich in regelmäßigen Abständen der Nachbehandlung, so daß diese Gruppe bei der Auswertung stärker wiegt.

Methodenkritisch muß erwähnt werden, daß seit dem April 1994 eine Studienprotokollerweiterung wirksam wurde, die eine Einführung einer präoperativ durchzuführenden Knochenszintigraphie als Referenzsignal für die folgenden Untersuchungen beinhaltete. Die Grundlage dieser Erweiterung der diagnostischen Methode war die Gefahr einer falsch positiven oder negativen Wertung von Radionuklidanreicherungen im Operationsgebiet, wenn diese durch Kenntnis des Ausgangsbefundes nicht sicher bedingt war durch die Knochenstoffwechsel- und Umwandlungsprozesse nach Implantation. So wurde gezeigt, daß bereits das Vorhandensein von dentogenen Foci im Sinne periapikaler Veränderungen in der hochsensiblen Schädel-Skelettszintigraphie zu Signalen führte. Gleiches wäre für posttraumatische oder postinflammatorische Knochenprozesse möglich gewesen. Durch chirurgische Interventionen in einer Hälfte des Schädels sind muskuläre Schonhaltungen oder gegenseitige Überaktivitäten bedingt, die zu erhöhten Knochenstoffwechselaktivitäten führen können. Somit sind Signale im Bereich der Fossa infratemporalis oder dem Jochbein-Jochbogenbereich auf diese Art erklärbar und erschweren den nuklearmedizinischen Seitenvergleich durch Veränderungen im Referenzsignal. Üblicherweise wird als Referenz die gegenseitige anatomisch und funktionell gleichgestaltete Körperregion benutzt.

Nur ein Teil der Zahl der Patienten wurde aus bereits genannten Gründen einer Knochenszintigraphie unterzogen. Der Grund für die begrenzte Zahl war die Belastung mit radioaktivem Material bei Kindern, die ethisch nicht vertretbar war. Deshalb wurde die Altersgrenze für die Entscheidung zur Szintigraphie bei 18 Jahren gesetzt.

Aussagen zum histologischen Nachweis der Umwandlungsprozesse des Ersatzmaterials zu körpereigenem Knochen lassen sich nur bei solchen Implantationen festlegen, die mit Insertion eines Osteosynthesematerials verbunden waren. Die Strategie zum Einsatz von Osteosynthesematerialien besteht darin, metallische Körper aus Titan oder Edelstahl nach 6 - 12 Monaten zu entfernen. Nur hier ließ sich im Rahmen modellierender Sekundäreingriffe auch repräsentatives Material zur histologischen Aufarbeitung gewinnen. Ein Sekundäreingriff zur ausschließlichen diagnostischen Gewebeentnahme war ethisch nicht vertretbar. War bei einem Patienten nach einer Zeit von 18 Monaten eine nochmalige Implantation geplant, so konnte auch während dieses Eingriffs im Rahmen der Implantatlagervorbereitung Gewebe gewonnen werden. Falsch positive Ergebnisse der histologisch nachgewiesenen Umwandlung zu Knochen bei diesen Patienten sind nahezu auszuschließen, da auch nach einem 12 - 18 monatigen Zeitraum zwischen Implantation und Gewebeentnahme die Region des ehemaligen Implantates trotz Umbaus noch makroskopisch eindeutig zu identifizieren war.

Negative histologische Ergebnisse wurden hauptsächlich bei Patienten erzielt, die aus verschiedenen Gründen eine Implantatabstoßung oder Fremdkörperreaktion aufwiesen.

Die röntgenologischen Untersuchungen hatten bezüglich des Knochenumbaus keine Beweiskraft, doch wurde bei anfänglich starker kalkdichter Verschattung im Röntgenbild eine Erhöhung der radiologischen Transluzenz im Verlaufe der Kontrollzeiträume als Zeichen der Resorption und des simultanen Knochenumbaus gewertet. Eine Quantifizierung durch röntgenologische Dichtemessungen erschien nicht sinnvoll und wurde nicht durchgeführt.

Eine statistische Auswertung der Ergebnisse kann einerseits aufgrund der Inhomogenität der Indikationen und der Lokalisationen der Implantation nur begrenzt geschehen. Zum anderen konnte nur ein geringer Anteil der Gesamtpatientenzahl aus bereits dargestellten Gründen einer nuklearmedizinischen Untersuchung unterzogen werden. Diese Patientengruppe ist in sich

inhomogen, da sie nach einem geänderten Untersuchungsmodus durch zusätzliche baseline-Szintigraphie einer erweiterten Validierung unterzogen wurde. Ein anderer, noch geringerer Anteil von Patienten konnte durch histologische Untersuchungen beurteilt werden. Zudem sind die Entnahmen von Gewebeproben unter zwei verschiedenen Indikationen erfolgt:

- zum einen wegen eines anormalen klinischen Verlaufs mit Wundheilungsstörungen oder Abstoßungsreaktionen auf das Implantat,
- zum anderen im Rahmen sekundär modellierender Korrekturingriffe oder notwendiger Osteosynthesematerialentfernungen.

Soweit statistische Analysen angezeigt waren, wurden sie in Form von Verteilungsverhältnissen durchgeführt. Signifikanztestungen waren aus den genannten Gründen nach Studienvorstellung in der Biostatistik/ Biometrie nicht sinnvoll und könnten zu einer Bereicherung der Gesamtaussage nicht beitragen.

6.4.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit anderen Knochenersatzmaterialien

In der vorliegenden Arbeit werden die physiologischen Mechanismen und unbeeinflussten Heilungsprozesse von Knochendefekten analog zur Literatur "Knochenheilung" oder "Osteoreparation" genannt. Wenn eine implantierte Substanz eine metabolisch fördernde oder zeitlich beschleunigte Wirkung ausübt und somit die Heilung über das physiologische Maß hinaus evoziert, so wird der Begriff "Osteostimulation" verwendet. Die "Osteoinduktion" wird streng nach einer Definition (Thiele 1985) im Sinne der Auslösung eines Wachstums- oder Differenzierungsprozesses durch andere Zellen oder Zellgruppen bzw. durch einen exogenen Reiz gebraucht.

Das vorgestellte Biocoral® als kristallines, poröses Calciumcarbonat in der Kristallstruktur der Aragonit-Keramik ließ nach der Implantation in den menschlichen Knochen keine überschießende Knochenneubildung im Sinne einer Osteoinduktion erkennen. Auffällig war jedoch eine reguläre Volumenständigkeit, die klinisch eine Knochenbildung in der Größe des eingebrachten Implantats resultieren ließ.

Ein ideales Knochenersatzmittel gibt es bis heute nicht. Auch Biocoral® zeigt in der klinischen Anwendung keine Eigenschaften, die ein Einsprossen von Bindegewebe und Kapillaren in das Implantat mit anschließender mesenchymaler Differenzierung zu Zellen, die aktiv am Knochenstoffwechsel beteiligt sind, fördern oder beschleunigen. In den histologischen Untersuchungen ist das Vorhandensein von neugebildeten Blutgefäßen innerhalb des interkonnektierenden Porensystems darstellbar, doch bleibt die Resorption "von innen" mit gleichzeitiger Bildung neugebildeten Knochens hinter der Erwartung zurück.

Bezüglich der geforderten Eigenschaft eines Knochenersatzmaterials, daß das Implantat nach Integration in den Knochen dem funktionsbedingten und belastungsabhängigen Umbau unterworfen sein soll und diesen nicht behindern darf, kann das hier vorgestellte Material positive Eigenschaften aufweisen. In wenigen mikroskopischen Bildern lassen sich nicht nur neugebildeter irregulärer Knochen und Osteoid nachweisen, sondern auch junger Knochen mit funktionell ausgerichteten parallel orientierten Zementlinien. Dies zeichnet das Material gegenüber vielen anderen, vor allem nicht resorbierbaren Substanzen, aus.

Im Vergleich zu osteostimulativen Knochenmatrixextrakten im Sinne der "bone morphogenetic proteins", die nach Implantation in Gewebe außerhalb des Knochens eine Knochenbildung anregen, kann Biocoral® diese Eigenschaften nicht aufweisen (Aldinger et al. 1991). Im indirekten Vergleich zum Tierversuch konnte hier bei fehlender Implantatdeckung durch Periost, suprapariostaler Implantation oder fehlendem Knochenkontakt weder eine Resorption noch ein knöcherner Umbau beobachtet werden. Die Biokompatibilität des korallinen Materials wurde von der Art der Implantation nicht tangiert.

In der Literatur zu tierexperimentellen Untersuchungen zum Biocoral® wird über eine uneingeschränkte bioinerte Wirkung berichtet, ohne daß jemals echte Unverträglichkeiten oder Abstoßungsreaktionen im Sinne von zellulären oder humoralen Abwehrmechanismen nachgewiesen werden konnten. Der Anteil von Aminosäuren oder Eiweißstrukturen, die Ursache für eine antigene Wirkung haben könnten, wird bei dem Material bei unter 0,07 % beschrieben. In der Klinik wurden

jedoch histologisch und mikrobiologisch Fremdkörperreaktionen gefunden. Die Ursache dafür ist jedoch nicht in einer sekundären Verunreinigung zu suchen, sondern am ehesten in der kristallinen Zusammensetzung des Implantates und der dadurch erschwerten physikochemischen Lösbarkeit selbst.

6.4.2 Diskussion der Indikationen

Aus den klinischen Ergebnissen können Rückschlüsse auf die Indikationen des Einsatzes sowie die damit verbundenen Lokalisationen gezogen werden.

Biocoral® steht als Formkörper für den Ersatz von Jochbein, Kinnregion, Jochbogen und Orbitabodenwänden oder als Block in verschiedenen Formen zu Verfügung. Darüber hinaus können knöcherne Defekte auch durch Granulat oder Perlen aufgefüllt werden. Dysharmonische Übergänge durch Implantation von Formkörpern oder Blöcken können durch die letztgenannten Applikationsformen harmonisiert werden.

Eine osteoinduktive oder osteostimulative Wirkung besitzt das Ersatzmaterial nicht, so daß der Kontakt zu einem ersatzstarken Knochenlager und/oder die Deckung des Implantates durch Periost oder Enost außerordentlich wichtig für den Umbau in Knochen sind. Frei in den fazialen Weichgeweben liegende Implantate erfahren keinen knöchernen Umbau.

Desweiteren ist der exakte Abschluß des Implantats zum Mundhöhlen- oder Nasennebenhöhlenmilieu erforderlich. Aus diesen Gegebenheiten heraus haben sich die Implantationen bei der Kieferspaltosteoplastik als klinische Mißerfolge erwiesen. Hier läßt sich, bedingt durch das minderwertige knöcherne Lager der spaltbegrenzenden Oberkieferstümpfe und die erschwerte Präparation eines ersatzstarken Periostes, resumieren, daß von einer Implantation unter dieser Indikation abzuraten ist.

Aus gleichem Grunde scheinen auch Mißerfolge beim Ersatz eines ausgedehnten Orbitaboden- und eines Jochbogendefektes erklärbar. Die Umbauprozesse des Implantates vollziehen sich vom Rande her, also vom Bereich des Kontaktes zum Knochenlager. Sowohl die grazilen Auflagen des dünnen defektbegrenzenden Orbitabodens mit einer vernarbten kaudalen Periorbita und kranialen Kieferhöhlenschleimhaut, als auch die schmalen Anlageflächen zwischen Jochbogenstümpfen und Implantat reichen für die anfänglich notwendige Osteokonduktion des Implantates nicht aus.

Bei breitflächiger und möglichst harmonischer Anpassung des Implantates an das Knochenlager und einer hinreichenden Abdeckung durch ein vitales Periost besteht seitens der klinischen Indikation kein Argument gegen die Implantation auch größerer Biocoral®- Blöcke. Dies konnte anhand von Augmentationen im Rahmen der modellierenden Korrektur von Gesichtsschädel-Dysmorphien (Turmschädel, Hemiatrophia faciei u.a.) gezeigt werden.

Enossale Knochendefekte, besonders im Unterkiefer, konnten ohne Einschränkungen durch dieses Knochenersatzmittel gefüllt werden. Dies betraf sowohl zystische Unterkieferprozesse bis zu maximalen Größen von 5 cm und resektionsbedingte Defekte nach Tumorentfernungen, als auch posttraumatische oder postinflammatorische Knochendefekte. Selbst partiell freiliegende und mit dem Mundhöhlenmilieu kommunizierende Implantate bei zwei Patienten heilten reizfrei ein und wurden sekundär durch Mundschleimhaut abgedeckt. Der Unterkiefer erwies sich für die Implantation von Biocoral® als besonders geeignet.

6.4.3 Röntgenologische Untersuchungen

Bei 58 von insgesamt 68 Patienten waren im vorgeschriebenen zeitlichen Rahmen röntgenologische Nachuntersuchungen vorgenommen worden. Bedingt durch unterschiedlich geformte und ausgedehnte Implantate und abhängig von der anatomischen Region war die Abbildbarkeit verschieden stark gegeben. Einheitlich konnten jedoch in den Untersuchungen nach dem operativen Eingriff verstärkte Röntgenopazitäten durch das Implantatmaterial gefunden werden. Die

Dichte des korallinen Knochenersatzstoffes und seine Strahlenabsorptionsfähigkeit entsprechen denen der menschlichen Knochenkompakta. Bei Implantationen in den Knochen zum Ersatz von Kontinuitätsdefekten und bei der Auflagerung auf die Kompakta im Rahmen modellierender Knochenaugmentationen führte dies zu einer Verstärkung der strahlenabsorbierenden Schichtdicke, so daß dieses Ergebnis verstärkter strahlenabsorbierender Röntgendarstellung erwartungsgemäß eintrat. Hierbei stellten sich implantierte Biocoral®- Blöcke mit Schichtdicken bis zu 10 mm stärker dar als beispielsweise mit Granulat aufgefüllte zystisch bedingte Knochenhöhlräume oder grazile Oberkieferknochendefekte bei Kieferspaltan.

Bei 67% der röntgenologisch auswertbaren Ergebnisse fanden sich 6 Monate nach dem Eingriff deutliche Transparenzminderungen im Vergleich zu den unmittelbar postoperativen Untersuchungen. Trotz der nicht nachvollziehbaren zeitlich engmaschig kontrollierten Dynamik des Transparenzverhaltens der Implantate in den Zeiträumen zwischen den Untersuchungen kann dieses Ergebnis als Ausdruck der Resorption des Ersatzmaterials gewertet werden. Ein Umbau in Knochen kann jedoch dadurch nicht bewiesen werden. Bei 33 % der Patienten konnten keine sichtbaren Transparenzunterschiede im Vergleich zu den Voruntersuchungen festgestellt werden. Die Ursache scheint in der verlangsamten Resorption nach Implantation von schichtdicken Formkörpern oder Blöcken zu liegen, die bei diesen Patienten implantiert worden waren.

Die nahezu vollständige Nivellierung der Transparenzunterschiede nach 12 Monaten im Vergleich zu den postoperativen Untersuchungen bei 84,5 % der Patienten bestätigt diese Aussage weiter.

Bei 5 % der Patienten konnten im Vergleich zur postoperativen Röntgenuntersuchung keine Veränderungen gefunden werden. In Korrelation zum klinischen Bild, das keinerlei Entzündungs- oder Abstoßungserscheinungen erkennen ließ, scheint hier offensichtlich eine Osteointegration ohne Resorption oder knöchernen Umbau vorzuliegen.

Durch das bildgebende Verfahren Röntgen ließen sich Zeichen für eine Resorption der Biocoral®- Implantate sowie eine Osteointegration nachweisen. Für einen knöchernen Umbau oder eine simultane Osteoneogenese ist die Röntgenuntersuchung nicht beweisend.

6.4.4 Nuklearmedizinische Untersuchungen

In mehreren nuklearmedizinischen Untersuchungen, die zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Implantation durchgeführt wurden, sollten Knochenumbauaktivitäten infolge der operativen Manipulationen gemessen werden. Von der Kenntnis ausgehend, daß radiotiv markiertes Methyldiphosphonat durch osteoblastäre Aktivität verstoffwechselt und mit dem Ausmaß dieser Aktivität korrelierend angereichert wird, sollte durch die Dynamik der zeitlich versetzten Untersuchungen eine Aussage über die Resorption und die in der Literatur beschriebene Knochenneubildung getroffen werden.

Aus den vorliegenden Ergebnissen kann das drei Monate postoperativ durchgeführte Knochenszintigramm ausnahmslos Aktivitätssteigerungen der manipulierten anatomischen Region aufweisen. Trotz Verwendung hochauflösender und dreidimensionaler SPECT-Techniken konnte bei keinem der untersuchten Patienten ein Aktivitätsleck im Sinne fehlender Aktivitätsanreicherung im Bereich des Implantates gefunden werden. Der Knochen reagiert auf unterschiedlichste Schädigungen, also auch auf Interventionen im Sinne von Implantationen eines Knochenersatzmaterials, relativ stereotyp, weil entweder eine osteoplastische oder osteolytische Reaktion die Folge ist. Mit der Skelettszintigraphie wird somit die Reaktion von Knochen und Stützgewebe auf beliebige Noxen erfaßt. Die quantitative Szintigraphie (d.h. ein Quotient als Maß der Mehr- oder Minderspeicherung im Vergleich zu einer anatomischen Referenzregion) mißt in sog. ROI (region of interest) das Maß der Aktivität, um in Form der farblichen Darstellung eine visuelle Beurteilung zu erreichen. Der normale Knochen nimmt hauptsächlich in den Regionen osteoaffine Substanzen auf, in denen endostal oder periostal neuer Knochen gebildet wird.

Bekannt ist, daß nach Frakturen und Osteotomien bereits nach 1 - 2 Tagen ein positives Knochenszintigramm mit einem Aktivitätsmaximum nach 3 - 4 Wochen zu finden ist. Nach 12 - 24 Monaten verringert sich die Aktivitätsanreicherung wieder und geht auf das Ausgangsniveau zurück

(Bessler, 1979). Die Szintigraphie kann somit nur in Verbindung mit zeitgleichen Röntgenuntersuchungen nähere Aussagen zur ursächlichen Art der Aktivitätsanreicherung treffen. Wird ein Eingriff in der Art einer Implantation durch ein infektiöses Geschehen kompliziert, zeigt sich meist eine starke, umschriebene Mehranreicherung des Radionuklids.

Es ist deshalb anhand der Dynamik der nuklearmedizinischen Untersuchungen an den 27 genannten Patienten nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ob der Anstieg der Aktivitätsanreicherung drei Monate postoperativ und der Abfall in den folgenden Untersuchungen bis zum Erreichen des Ausgangsniveaus als Ausdruck des Umbaus des Implantates zu körpereigenem Knochen zu werten ist. Es ist nicht auszuschließen, daß diese Aktivitätsniveaus bedingt sind durch das Vorhandensein des Osteosynthesematerials oder aber Ausdruck eines Heilungsprozesses sind, der auch ohne Insertion von Implantaten derart verlaufen wäre.

Nur in Synopsis der unabhängigen Untersuchungsmethoden mit Röntgendarstellung, Szintigraphie, histologischer Aufarbeitung und klinischem Bild kann die Aussage in der Anwendung beim Menschen konkretisiert werden.

Auffällig waren im Vergleich zur präoperativen Skelettszintigraphie bei drei Patienten Mehranreicherungen in Projektion auf nicht manipulierte anatomische Schädelregionen. Betroffen waren bei einem Patienten die Temporalschuppe der Gegenseite, zum anderen bei einem weiteren Patienten der gegenseitige Oberkiefer und bei einem dritten die gegenseitige Jochbein-Jochbogen-Region. Es ist denkbar, daß durch Manipulation im Unterkiefer eine Verlagerung der Kauaktivität auf die Gegenseite mit erhöhter Beanspruchung der Kaumuskulatur erfolgt. Hier ist die Sensitivität der Szintigraphie für diese Mechanismen in der Literatur hinreichend beschrieben. Bei einem Patienten konnte durch weiterführende Diagnostik eine periapikale Osteolyse als Ursache für die zuvor nicht dargestellten Aktivitätsmehranreicherungen im Oberkiefer verantwortlich gemacht werden (Winkel zum 1980).

Die durchgeführten nuklearmedizinischen Untersuchungen zeigen in ihrer Dynamik eine hohe Sensitivität für die Knochenstoffwechselprozesse nach Implantation von Biocoral®, doch sind sie auf Grund einer geringen Spezifität nicht beweisend für die Resorption des Implantates bei gleichzeitiger Umbildung zu körpereigenem neuen Knochen.

6.4.5 Histologische Untersuchungen

Betrachtet man Biocoral®- Implantate nach längeren Intervallen post implantationem histologisch, fällt eine relativ breite Palette an Reaktionen auf.

Diese variieren von Fall zu Fall, aber auch an einem Implantat kann es in Abhängigkeit von der Entnahmestelle zu unterschiedlichen Reaktionen kommen.

Folgende Reaktionsformen waren in unterschiedlicher Ausprägung an allen Implantaten zu finden:

- Entzündung mit Fremdkörperreaktion,
- klastische Abbauprozesse,
- Fibrosierungen /Narbenbildungen,
- Ossifikationsprozesse.

Im histologischen Bild gefundene Entzündungszeichen mit Fremdkörperreaktionen lassen in erster Linie vermuten, daß das implantierte Material einen als immunologisch "fremd" erkannten Körper darstellt, welcher in entsprechender Weise auf Grund der humoralen Abwehrmechanismen attackiert wird. Die Palette der Entzündungszeichen reicht dabei, offenbar in Abhängigkeit von lokalen Faktoren, von einer exsudativen Entzündung mit reichlich sterilem Entzündungssekret bis zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten chronisch granulierenden Entzündung mit Vorherrschen der proliferativen Komponente.

Unabhängig von der Art der Entzündung findet sich immer eine begleitende Fremdkörperreaktion mit

dem Auftreten von mehrkernigen Riesenzellen vom Fremdkörpertyp.

Eng verwandt mit der Fremdkörperreaktion sieht man häufig klastenartige Riesenzellen, welche sich direkt an das implantierte Material anlegen und die an osteoklastäre Riesenzellen erinnern. Ähnliche Prozesse sind von knöchernen Sequestern, z.B. bei Knochentraumen oder der Osteomyelitis, bekannt. Die entzündlich-osteoklastäre Reaktion insgesamt weist histologisch auf das Bild einer chronisch-rezidivierenden Osteomyelitis hin. Die Ursache für die Fremdkörperreaktion ist aus dem histologischen Bild nicht zu erkennen. Ob es sich hierbei um eine Reaktion auf geringe Restanteile von Aminosäurestrukturen innerhalb des Materials oder mechanische Fremdkörperreize, bedingt durch Größe und Form des Implantats und die damit verbundene Überforderung der körpereigenen physikochemischen Lösbarkeit handelt, bleibt unklar.

Eine Fibrosierung bzw. Vernarbung stellt häufig die Folge einer Entzündung dar, insbesondere der chronischen oder chronisch-granulierenden Art. Das Auftreten entsprechender Veränderungen bedeutet also eine nahezu zwangsläufig auftretende histologische Reaktionsform, wenn sich in früheren Stadien chronisch-entzündliche Veränderungen nachweisen ließen. Fraglich bleibt jedoch, ob das entstehende Bindegewebe im Sinne einer narbigen Fibrose oder beispielsweise eines bindegewebigen Callus zu interpretieren ist. Hier ist sicher das Ausmaß der begleitenden Knochenneubildung als Indikator heranzuziehen.

Die Knochenneubildung als der eigentlich gewünschte Effekt der Implantation stellt sich im Rahmen der entzündlichen Veränderungen eher als sekundäre Erscheinung dar. Eine direkte knöcherne Umwandlung von Biocoral®, als parallel zur Resorption ablaufender Prozeß, läßt sich nicht sicher verifizieren. Entzündliche und klastische Vorgänge stellen in allen untersuchten Proben mit Knochenneubildung eine Brückensymptomatik dar.

Dabei wird im histologischen Bild der Eindruck gewonnen, daß eine möglichst enge Knochenanbindung und Periostabdeckung des Implantates eine geringere entzündliche Reaktion zur Folge haben. Ossifizierende Prozesse laufen hier ungestörter und mit geringerer Ausprägung der klastischen oder entzündlichen Begleitvorgänge ab.

Ein mobiler Implantatsitz mit Deckung durch lockeres kollagenes Bindegewebe, Fettgewebe oder Muskulatur bewirkt dagegen anscheinend eine stärkere chronisch-granulierende Entzündung mit Fremdkörperreaktion. Dabei dürften die lokalen Gewebeverhältnisse wie Vaskularisation, pH- Wert, Alteration des umgebenden Gewebes u.a. eine Rolle spielen, wie aus den Vorgängen um die ungestörte und gestörte Knochenbruchheilung bekannt ist.

Diese Aussagen lassen sich anhand der wenigen zur Auswertung gelangten Gewebeproben nur in Korrelation zwischen Art der Implantation, dem klinischen Heilungsverlauf und dem histologischen Bild der befundeten Gewebeproben festlegen.

6.4.6 Mikrobiologische Untersuchungen

Bei sieben Patienten wurden unter dem klinischen Bild einer Infektion in der Implantatregion mikrobiologische Untersuchungen vorgenommen, die nur bei einem Patienten einen Erregernachweis erbrachten. Ob es sich hierbei um eine sekundäre Besiedelung durch Mykoplasmen handelte oder diese Keime ursächlich für die Infektion waren, konnte nicht geklärt werden. Der Nachweis einer unspezifischen sterilen Infektion mit Vorhandensein phagozytierender Zellen läßt eine Ursache in einer primären Keimbeseidlung eher ausschließen.

Es könnte sich um eine humorale Immunantwort auf den geringen Anteil antigener Substanzen im Implantatmaterial handeln, der jedoch im Schrifttum in Abrede gestellt wird. Der Anteil möglicher antigener Aminosäurestrukturen liegt bei unter 0,1 %.

Am wahrscheinlichsten ist eine Chronifizierung der resorptiven Prozesse des Implantates mit Anreicherung phagozytierender Zellen durch eine fehlende Umwandlung des eingesproßten mesenchymalen Bindegewebes in osteogenetisch aktives Gewebe. Nachweislich lag eine bindegewebige Umscheidung des Implantates vor.

Eine weitere mögliche Ursache liegt in der Vorbereitung der Implantate auf die Inkorporation. Zur

Infektionsprophylaxe wurden die Implantate in eine Lösung aus Eigenblut und Antibiotikum getaucht, die Luft durch Unterdruckbehandlung entfernt. Anzunehmen ist, daß das Blut innerhalb des Porensystems koaguliert und einerseits ein günstiges Bett für sekundäre Keimbesiedelungen darstellt, andererseits auch eher eine Barriere für einsprossendes mesenchymales Gewebe darstellt und den Beginn der Differenzierungsprozesse behindern kann.

6.5 Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Die Implantation des xenogenen Knochenersatzmaterials Biocoral® in knöcherne Defekte des Schädels bewirkt eine Osteokonduktion. Osteoinduktive Effekte lassen sich nicht nachweisen. Nach der Implantation erfolgt eine Resorption des korallinen Materials mit simultaner Entstehung neuen Knochens. Dies konnte in einer ausgewählten Patientengruppe durch objektive Validierungsparameter in Form des histologischen Nachweises von Osteoid, regelrecht geordnetem lamellärem Knochen und grenzschichtfreier Übergangszone Implantat- Knochen exemplarisch aufgezeigt werden. Diese Aussage läßt sich statistisch nicht sichern, da sich aus ethischen Gründen der histologische Nachweis in der klinischen Anwendung nicht an allen Patienten führen ließ. Begleitende röntgenologische und nuklearmedizinische Untersuchungen zeigen die Dynamik des Knochenumbaus, ohne für die Neuentstehung von Knochen beweisend zu sein. Das Material weist eine deutliche Volumenbeständigkeit auf.

Das Implantat zeigte bei den meisten Patienten ein bioinertes Verhalten. Gelegentliche Abstoßungsreaktionen waren jedoch klinisch zu finden und korrelierten mit dem histologischen Nachweis von Fremdkörperreaktionen. Im Falle von Entzündungsprozessen blieben mikrobiologische Keimbestimmungen größtenteils ohne Erregernachweis.

Die Auswertung der Korrelation zwischen dem Ort der Implantation und dem Erfolg des Eingriffs läßt Aussagen über die Anwendungsbreite zu. Biocoral® eignet sich besonders als Knochenersatzmaterial für die endostale und periostale Implantation bei einem ersatzstarken Wirtslager. Problemlose Heilungsverläufe fanden sich hauptsächlich nach Implantation im Unterkiefer, im Jochbein und in der Frontalkalotte. Für den Ersatz von Orbitabodendefekten und Jochbögen besteht eine eingeschränkte Anwendbarkeit. Die Osteoplastik von persistierenden Oberkieferspalten im Rahmen der Chirurgie kongenitaler Lippen- Kiefer- und Gaumenspalten sollte besser durch körpereigenen Knochen erfolgen.

Beste Ergebnisse wurden bei der Defektfüllung zystischer, traumatischer oder tumorbedingter Knochenhöhlräume im Unterkiefer erzielt.

Mögliche Ursachen für das teilweise und oben beschriebene Versagen des Knochenersatzmittels sind vielgestaltig und könnten ihre Ursache haben in:

- der ausbleibenden Umwandlung oder Differenzierung eingesproßten Bindegewebes zu osteogenetisch aktivem Gewebe mit Bildung einer bindgewebigen Barriere und
- Umscheidung des Implantates unter Ausbleiben der Resorption ,
- dem ungenügenden Kontakt des Implantates zum defektbegrenzenden Knochen oder dessen Periost und damit fehlender Möglichkeit des Einsprossens von mesenchymalem Gewebe,
- dem fehlenden Abschluß des Implantates gegenüber dem Mundhöhlen- oder Nasennebenhöhlenmilieu und nachfolgender Einschwemmung von Speichel, Sekret und Keimen, die zur Infektion des in das Porenwerk einsprossenden Gewebes führt;
- der möglichen Beeinträchtigung natürlicher Knochenheilungsprozesse durch chronifizierte und verlangsamte Resorption des Ersatzmaterials durch phagozytierende Zellen unter Anreicherung entzündlicher Mediatoren und dem klinischen Erscheinungsbild der sterilen Entzündung.

Die aus der klinisch-wissenschaftlichen Beobachtungsstudie gewonnenen Erkenntnisse können aufgrund der Inhomogenität der Indikationen, der Lokalisationen der Implantationen und der durch objektive Bedingungen begrenzten Möglichkeiten der diagnostischen Nachweismethoden nur als Einzelbeobachtungen im biomathematischen Sinne gewertet werden und lassen Aussagen zur statistischen Relevanz nicht zu.

Biocoral® kann in der klinischen Anwendung einigen in der Literatur beschriebenen Ergebnissen und Eigenschaften in vollem Umfange nicht entsprechen. Den Anforderungen an ein ideales Knochenersatzmittel im Sinne Ruegers genügt es nicht, auch wenn sich im Vergleich zu Knochenersatzmitteln aus anderen Stoffgruppen wesentliche Vorteile bieten (Rueger 1992). Es ist in nahezu unbegrenztem Umfang verfügbar, zeigt die Phänomene der Resorbierbarkeit bei gleichzeitiger Bildung von neuem Knochen, wenn ein ersatzstarkes Wirtslager vorliegt, eine nicht funktionsbelastete Ruhigstellung in der Einheilphase gewährleistet ist und ein Kontakt zum

Wirtsknochen oder zum Periost existiert.

Für die klinische Anwendung in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie wird eine strenge Indikationsstellung zum Einsatz empfohlen. In Auswertung klinischer Erfolge und aufgetretener Komplikationen stellt sich Biocoral® als ein hochwertiges Knochenersatzmaterial bei exakt definierten Indikationen dar, während mit den wissenschaftlichen Untersuchungen gleichzeitig die Grenzen der Einsetzbarkeit aufgezeigt werden konnten.

7 Knochenersatz zystischer Knochenläsionen des Unterkiefers mit humaner demineralisierter Knochenmatrix - eine vergleichende klinische Studie

Die erstmalige erfolgreiche Verwendung von demineralisierten Knochenimplantaten bei der Rekonstruktion von knöchernen Defekten wurde 1889 beschrieben (Senn 1898). Die Knochenregeneration wurde als reparativer Prozeß eines von der Peripherie ausgehenden Knochenwachstums aufgefaßt und noch nicht als Osteoinduktion. Der entscheidende Durchbruch gelang erst vor ca. 35 Jahren, als Urist (1965) in tierexperimentellen Studien nachweisen konnte, daß ein demineralisiertes Knochenimplantat im muskulären Implantatlager durch die Differenzierung von mesenchymalen Zellen in knochenbildende Vorläuferzellen zu einer atopen Osteogenese führt.

Nach wie vor spielt jedoch der Mechanismus der Osteoinduktion bei den angewandten Verfahren der rekonstruktiven Knochenchirurgie eher eine untergeordnete Rolle, da die physiologisch in der Knochenmatrix vorhandenen osteoinduktiven Proteine sowohl bei autogenen Knochentransplantaten als auch bei konventionellen (kältekonservierten oder gefriergetrockneten) allogenen Knochenimplantaten aufgrund der fehlenden Demineralisation nicht aus der Knochenmatrix diffundieren und somit nicht zur knöchernen Regeneration beitragen können. Erst durch den gegenwärtigen, zunehmenden klinischen Einsatz allogener, demineralisierter Knochenimplantate gewann der Mechanismus der Osteoinduktion an Bedeutung (Kübler 1997).

Über tierexperimentelle Erfahrungen des Einsatz von demineralisierter Knochenmatrix und bone morphogenetic proteins (BMP) in der Zahnmedizin berichtet Jepsen (1996). Bei der Auswertung fand sich eine günstige Wirkung auf die parodontale knöcherne Regeneration, die sich durch eine Reduktion der Taschentiefe und durch Gewinn eines neuen Attachment bemerkbar machte.

In der Orthopädie wurde demineralisierte Knochenmatrix zur Auffüllung von knöchernen Hohlräumen im Handskelett erfolgreich eingesetzt (Whiteman et al. 1993).

In der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie wurde der erfolgreiche Einsatz von demineralisierter Knochenmatrix bei Augmentationsplastiken im Mittelgesichtsbereich sowie zur Rekonstruktion von knöchernen Defekten beschrieben (Oosterhout 1985, Toriumi et al. 1990).

Mehrere Autoren berichten über gute Erfolge durch Verwendung von demineralisierter Knochenmatrix bei der Rekonstruktion von knöchernen Defekten der Kalotte (Bakamijan u. Leonhard 1977, Glowacki et al. 1981, Hubli et al. 1994, Salyer et al. 1992).

Bei tierexperimentellen Untersuchungen von intramuskulären Implantationen in Ratten mit demineralisierter Knochenmatrixgelatine wiesen Kübler et al. (1991) in über 98% der Fälle eine Osteoinduktion nach. Klinische Ergebnisse über den Einsatz von Knochenmatrixgelatine liegen von dieser Arbeitsgruppe noch nicht vor.

In der Literatur wird aus Ungarn (Eitler et al. 1997) über die klinische Anwendung von Knochenmatrixgelatine im Rahmen einer präliminären Studie berichtet. Sie benutzten Knochenmatrixgelatine zur Defektfüllung nach Zystektomien im Ober- und Unterkieferbereich in 31 Fällen und berichten über eine sehr gute und schnelle knöcherne Regeneration. Über die Rekonstruktion von Oberkiefer- und Unterkiefer-Knochendefekten mit demineralisierter Knochenmatrix bei 51 Patienten berichten Thielicke et al. (Thielicke et al. 1990).

Über negative Ergebnisse der Knochenregeneration bei der Anwendung von demineralisierter Knochenmatrix wird in der Literatur nur vereinzelt berichtet (Becker et al. 1994).

7.1 Zielstellung

Die plastische Rekonstruktion knöcherner Defekte stellt eine häufige therapeutische Herausforderung in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie dar. Knochendefizite der Kiefer entstehen durch Traumen, Entzündungen, Entwicklungsstörungen, Tumoren oder im Rahmen der Involutionstrophie der Knochen. Für die Rekonstruktion solcher Defekte stehen verschiedene Materialien zur Verfügung. Anhand der Herkunft unterscheidet man autogene, allogene, xenogene oder alloplastische Knochenersatzmaterialien. Alle zur Auswahl stehenden Knochensubstitute unterscheiden sich durch technische, biologische, ethische und forensische Aspekte. Ein in aller Hinsicht ideales Knochenersatzmaterial existiert bisher nicht.

Eine vergleichende, retrospektive klinische Studie unselektierter Patienten soll die osteoinduktive Wirkung und Eignung demineralisierter humaner Knochenmatrixextrakte als Knochenersatzmaterial für die klinische Anwendung eines nosologisch und symptomatisch einheitlichen Krankheitsbildes validieren. Dazu sollen zystische Läsionen des Unterkiefers, die mit dem operativen Verfahren der Zystektomie behandelt wurden und deren Knochendefekte mit humaner demineralisierter Knochenmatrix (HDBM) rekonstruiert wurden, auf Zeichen der verstärkten Knochenregeneration über ein physiologisches Maß hinaus untersucht werden. Ein Vergleich mit nicht rekonstruierten Knochenhöhlen nach operativer Therapie zystischer Läsionen soll ein Maß für den Unterschied zwischen der osteoinduktiven Wirkung der implantierten Knochenmatrix und der physiologischen Spontanregeneration des Knochens geben.

Durch die Beurteilung der Gesamtergebnisse soll die Eignung von HDBM als Knochenersatzmaterial bei der Defektauffüllung von Zysten und Pseudozysten des Unterkiefers gewertet werden.

Nachuntersuchungszeiträume von bis zu 10 Jahren sollen Auskunft über klinisch relevante Zeitpunkte der Anwendung bildgebender diagnostischer Verfahren zur Verifizierung des Ausmaßes der Knochenregeneration ergeben.

In der Gesamtkonzeption der vorliegenden Arbeit sollen die tierexperimentellen Ergebnisse zu Knochenersatzmaterialien in der klinischen Anwendung überprüft werden.

7.2 Material und Methode

Zwischen 1989 und 1999 wurden 165 Patienten der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/ Plastische Operationen des Universitätsklinikums Charité Berlin wegen zystischer Knochendefekte des Unterkiefers nach operativer Zystektomie ohne Knochendefektfüllung und mit knöcherner Rekonstruktion durch Implantation von humaner demineralisierter Knochenmatrix behandelt. Die ätiologische Einteilung der zystischen Prozesse wurde nach der WHO-Klassifikation aus dem Jahre 1992 vorgenommen (Kramer et al., 1992).

Zur Validierung der Knochenheilung wurden retrospektiv anhand der Krankenunterlagen der klinische Verlauf, bildgebende diagnostische Verlaufsuntersuchungen sowie in abschließenden klinischen Nachuntersuchungen in einer standardisierten Erfassung das Ergebnis der knöchernen Regeneration im Volumen- und Formverhalten des Unterkiefers in Abhängigkeit von der nosologischen Entität der zystischen Läsionen erfaßt.

Daten zum Patienten, wie Alter und Geschlecht ermöglichten Aussagen zur Geschlechts- und Altersstruktur des untersuchten Patientengutes. Die ätiologische Analyse der knöchernen Defekte und deren Lokalisation im Unterkiefer gestattet Aussagen zur Qualität des knöchernen Substituts, zur Größe und zur funktionellen Beanspruchung nach der Rekonstruktion.

Der postoperative Heilungsverlauf gibt Aufschluß über die Art der Wundheilung in Beziehung zur jeweiligen Ausgangsdiagnose und in Abhängigkeit operationsbegleitender Maßnahmen (Antibiose, Osteosynthese etc.).

Die ambulanten Krankengeschichten lieferten nach Abschluß des ersten stationären Aufenthaltes Informationen über Spätkomplikationen, wie Infektionen oder knöchernen Resorptionsprozesse.

Der Vergleich präoperativer Röntgenaufnahmen mit unmittelbar postoperativ und im weiteren Verlauf durchgeführten Kontrollen gestattet Aussagen über die Dynamik des Knochenumbaus, Änderungen der Knochendichte, Knochenresorption oder -apposition. In der retrospektiven Auswertung bildgebender diagnostischer Verfahren wurden die präoperativen Röntgenaufnahmen qualitativ und halbquantitativ verglichen mit Aufnahmen, die

- 6 Monate bis 1 Jahr postoperativ,
- 1 bis 3 Jahre postoperativ,
- 3 bis 5 Jahre postoperativ und
- 5 bis 10 Jahre postoperativ durchgeführt wurden.

Die Befunde sollten radiologisch fundierte Aussagen erbringen zum Ausdehnungsverhalten der Zysten, zur Grenzzonenbeurteilung zwischen Zysten und umgebendem Knochen sowie zur Transluzenz als non-invasives Maß für eine knöcherne Regeneration.

Die oftmals sehr allgemein gehaltene Dokumentation in den Krankenunterlagen ließ spezielle Fragen offen. 14 Patienten mit zystischen Läsionen wurden von der Studie ausgeschlossen, da sie entweder mit anderen Knochenersatzmaterialien behandelt wurden, andere operative Verfahren als die Zystektomie angewendet werden mußten oder wegen des Auftretens von Rezidiven die knöcherne Regeneration nicht beurteilbar war. Aus diesem Grunde wurden 151 Patienten zu einer ambulanten Verlaufskontrolle gebeten, um nach einem standardisierten Frage- und Untersuchungsbogen klinische und radiologische Parameter objektivieren zu können und die subjektive Befindlichkeit zur Bewertung des Behandlungserfolges zu erfassen. 61 Patienten leisteten einer Aufforderung zur ambulanten Nachkontrolle nicht Folge bzw. waren wegen unbekannten Wohnortes nicht mehr ermittelbar, so daß insgesamt 90 Patienten in die Auswertung einbezogen wurden.

Eine deskriptiv-statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des EDV-Programmes SPSS unter Zuhilfenahme des nichtparametrischen Whitney-Mann-U-Tests und des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson ($p < 0,05$).

7.2.1 Operationsverfahren Zystektomie (Operation nach Partsch I und II)

Der Inhalt dieser angewendeten Operationsmethode ist die sogenannte Zystektomie (Partsch II), wobei der Zystenbalg exstirpiert wird. Diese Methode sollte möglichst bei einer Zystenoperation angewendet werden, da das Zystenepithel vollständig entfernt werden kann. Als Alternativmethode existiert die sogenannte Zystostomie (Partsch I). Bei dieser Methode wird die Zystenhöhle nur eröffnet und der Zystenbalg nicht vollständig exstirpiert (Partsch 1917).

Die zurückbleibende leere Knochenhöhle wird im Rahmen dieser Studie bei der Kontrollgruppe mit Eigenblut aufgefüllt, bevor der primäre Wundverschluß erfolgt. Dagegen wird bei der Testgruppe die Knochenhöhle mit HDBM-Granulat aufgefüllt. Sowohl bei der Testgruppe als auch bei der Kontrollgruppe erfolgte eine perioperative Antibiotikaphylaxe ausnahmslos mit Lincomycin/Clindamycin.

7.2.2 Knochenrekonstruktion mit HDBM

Bei einer Testgruppe von Patienten wurde nach erfolgter Zystektomie der entstandene knöcherne Defekt des Unterkiefers mit humaner demineralisierter Knochenmatrix in Granulatform aufgefüllt. Vor der Implantation wurde die HDBM in isotonomischer NaCl-Lösung rehydratisiert. Unmittelbar vor dem Einbringen in die Knochenhöhle wurde eine Mischung mit venösem Eigenblut des Patienten vorgenommen. Die Auffüllung der Knochenhöhle erfolgte locker, um Volumen für ein Nachquellen der Matrix zu bieten. Anschließend erfolgte nach Reposition bedeckender muko-periostaler Weichgewebe ein primärer nahtdichter Wundverschluß.

7.2.3 Zystektomie ohne knöcherne Rekonstruktion durch Knochenersatzmaterial

Bei einer Vergleichsgruppe von Patienten erfolgte eine Zystektomie. Anschließend wurde die knöcherne Höhle nur durch Einblutung aus den Defekträndern gefüllt. Der Verschluss der Wunde erfolgte nach Reposition der bedeckenden muko-periostalen Weichgewebe durch primären nahtdichten Wundverschluss.

7.2.4 Herstellung von HDBM

Die im Rahmen dieser Studie verwendete HDBM wurde in der Abteilung Gewebebank des Instituts für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (Direktor: Univ.-Prof Dr. Dr. H. Kiesewetter) des Universitätsklinikums Charité der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin hergestellt (von Versen et al. 1989). Das Herstellungsverfahren basiert auf den Erkenntnissen von Urist et al. (1965, 1967). Bei einem Teil der Präparationsschritte wurde auf die langen methodischen Erfahrungen der zentralen Gewebebank der DDR bei der Herstellung devitaler, gefriergetrockneter Gewebeimplantate zurückgegriffen (Tab. 4, siehe auch Kap. 4.2.2.4).

Das durch die o.g. Gewebbank der Charité entwickelte Präparationsverfahren zur Herstellung von HDBM ist standardisiert und gewährleistet somit eine internationale Vergleichbarkeit.

Im folgenden wird das Präparationsverfahren in den Einzelschritten dargestellt. Als Ausgangsmaterial für die Herstellung diente zumeist aus Femurdiaphysen gewonnene Kortikalis humaner Herkunft.

Die Portionierung der so hergestellten HDBM erfolgte unter aseptischen Bedingungen in sterilisierten Glasbehältern (Rollrandflaschen). Nach abschließender Gefriertrocknung mit einem Restfeuchtegehalt von weniger als 12 % werden die Flaschen verschlossen. Die Lagerfähigkeit der auf diese Art und Weise hergestellten HDBM beträgt bei Raumtemperatur 5 Jahre (von Versen 1989).

7.3 Ergebnisse

An der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/ Plastische Operationen, Campus Charité Mitte, der Humboldt- Universität zu Berlin wurden im Zeitraum von 1989 – 1999 insgesamt 165 Patienten wegen zystischer knöcherner Läsionen des Unterkiefers behandelt. Retrospektiv sowie validiert durch eine standardisierte ambulante klinische und röntgenologische Untersuchung gelangten 90 Patienten zur Auswertung, bei denen das operative Verfahren der Zystektomie angewendet wurde. Von diesen wurden bei 40 Patienten die Knochenhöhlen der spontanen Knochenregeneration überlassen. Bei 50 Patienten erfolgte eine Defektauffüllung mit humaner demineralisierter Knochenmatrix (HDBM).

7.3.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Bei 90 gesamt betroffenen Patienten waren 55 Männer (61,1 %) und 35 Frauen (38,9 %) beteiligt. Mit HDBM wurden 33 (66,0 %) männliche und 17 (34 %) weibliche Patienten behandelt (Abb. 57). Ohne HDBM bestand mit 22 männlichen Patienten (55 %) eine Präferenz gegenüber 18 Frauen (45 %).

In der Gruppe mit HDBM lag das Altersmaximum bei 77 Jahren, das Minimum bei 8 Jahren mit einem Mittelwert von 42 Jahren. Ohne HDBM waren Patienten mit einem Alter zwischen 10 und 88

Jahren beteiligt, wobei der Mittelwert mit 43 Jahren dem Altersdurchschnitt der Vergleichsgruppe entsprach.

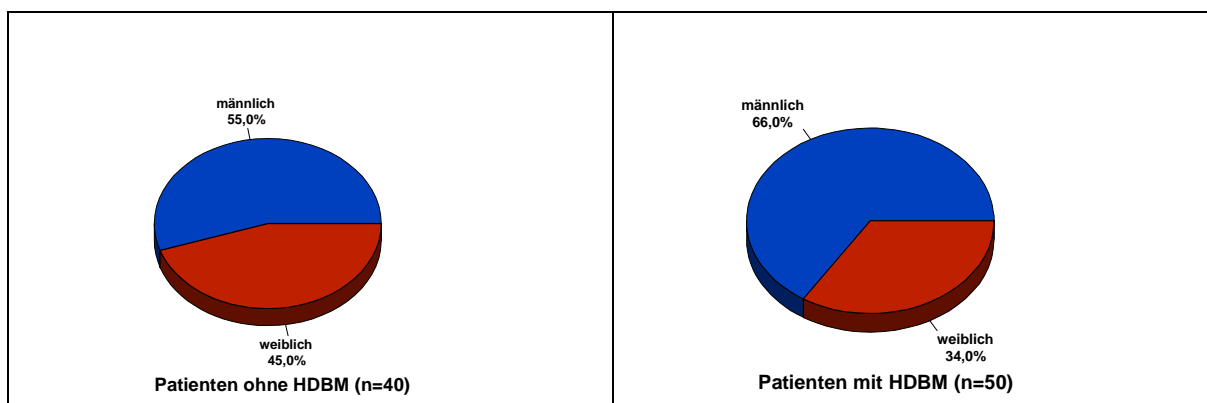


Abb. 57: Geschlechtsverteilung von Patienten (n=90) mit zystischen Unterkieferläsionen, Zystektomie mit (n=50) und ohne (n=40) Defektauffüllung mit HDBM

7.3.2 Ätiologische Verteilung und Lokalisationen zystischer knöcherner Unterkieferläsionen

In Anlehnung an die WHO- Klassifikation wurden am häufigsten odontogene Keratozysten behandelt (33,3 %), gefolgt von follikulären Zysten (27,8 %), radikulären (17,8 %) und Residualzysten (13,3 %). Bei 7,8 % aller Patienten handelte es sich um andere nichtodontogene oder Pseudozysten (7,8 %)(Abb. 58).

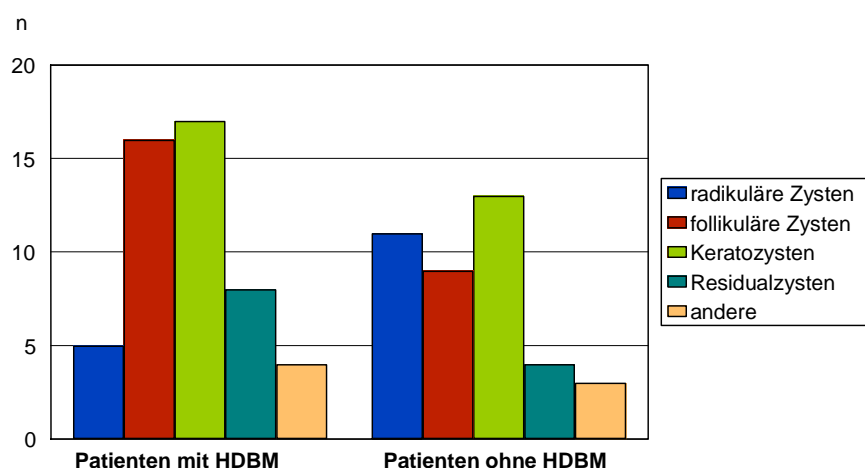


Abb. 58: Ätiologische Verteilung von Patienten (n=90) mit zystischen Unterkieferläsionen, Zystektomie mit (n=50) und ohne (n=40) Defektauffüllung mit HDBM

Am häufigsten waren Zysten in der Region des Unterkieferkörpers lokalisiert (27,8 %), gefolgt vom Kieferwinkel (22,2 %), dem knöchernen Übergang vom Kieferwinkel zum aufsteigenden Unterkieferast (20 %) und Körper, Winkel und Ast zusammen betroffen (14,4 %)(Abb. 59).

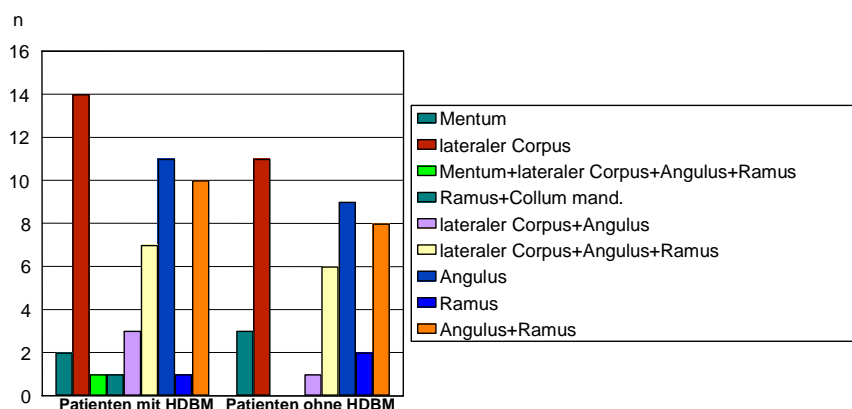


Abb. 59: Lokalisation und Ausdehnung zystischer Unterkieferläsionen bei Patienten mit Zystektomie (n=90) und Defektauffüllung mit (n=50) und ohne (n=40) HDBM

7.3.3 Wundheilungsverlauf und begleitende Symptomatik

In der Gruppe der mit HDBM (n=50) rekonstruierten knöchernen Defekte war bei 80 % der Patienten eine primäre komplikationsfreie Wundheilung zu verzeichnen. Bei 20 % traten sekundäre Wundheilungen mit Nahtdehiszenzen der bedeckenden Weichgewebe auf. In der Gruppe der nicht rekonstruierten Patienten (n=40) waren zu 87,5 % primäre Wundheilungen zu verzeichnen. Bei 12,5 % der Patienten traten sekundäre Wundheilungen nach fehlender Stabilisierung des zystenfüllenden Koagulums mit folgender Infektion auf, die wie in der Vergleichsgruppe unter systemischer Antibiose und nach chirurgischer Revision reizfrei abheilten.

Spätinfektionen oder sekundäre Weichgewebsdehiszenzen traten in beiden Gruppen nicht auf.

Zwischen den Gruppen ergeben sich bezüglich des Wundheilungsverlaufes keine statistisch signifikanten Unterschiede (Abb. 60).

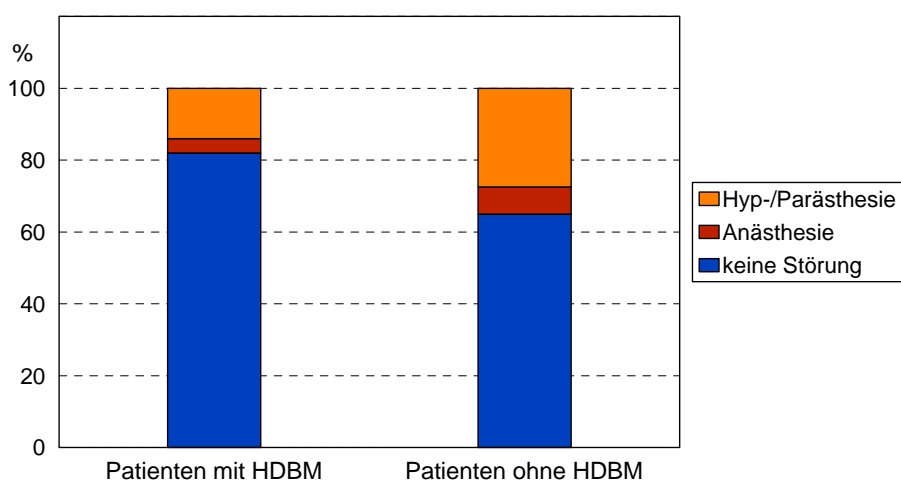


Abb. 60: Funktionsbeeinträchtigungen des N. alveolaris inferior nach Zystektomie (n=90) und Defektrekonstruktion ohne (n=40) und mit (n=50) HDBM

Bis auf Lokalisationen von Zysten im Bereich des mentalen Unterkieferknochens war der N. alveolaris inferior bei allen anderen Patienten anatomisch in die Knochendefekte einbezogen bzw. von ihnen tangiert. Aus diesem Grunde wurde zum Zeitpunkt der klinischen Kontrolluntersuchung die Funktion des sensiblen Astes des N. trigeminus validiert. Bewertungen der Krankenunterlagen unmittelbar postoperativ wurden aus der Beurteilung ausgeschlossen. Bei keinem der Patienten bestanden präoperativ Funktionsstörungen des Nerven (Abb. 60).

7.3.4 Ausdehnungsdynamik zystischer Knochenläsionen des Unterkiefers

Zu definierten Zeitpunkten bzw. innerhalb von Zeitintervallen wurden 90 Patienten mit knöchernen zystischen Läsionen des Unterkiefers standardisierten röntgenologischen Kontrollen präoperativ, 6–12 Monate postoperativ, 1–3 Jahre postoperativ, 3–5 Jahre postoperativ sowie 5–10 Jahre postoperativ unterzogen, um Unterschiede der Ausdehnung der Läsionen, Änderungen der Grenzzonen und die Transluzenz als Maß für die knöchernen Regenerationen nach operativer Zystektomie sowohl ohne als auch mit Defektrekonstruktion durch HDBM qualitativ und semiquantitativ zu erfassen. In beiden Gruppen reduzierten sich die Gesamtzahlen der betrachteten Patienten von 50 (n_A) bei den mit HDBM Behandelten auf 12 und von 40 (n_A) bei den ohne HDBM Behandelten auf 18, da bei den in den Jahren seit 1994 operierten Patienten eine mehr als 5jährige Verlaufsbeobachtung nicht zu realisieren war. Diese Reduzierung ist bei der statistischen Analyse berücksichtigt.

Beide Gruppen wiesen in der Auswertung zweidimensionaler Röntgenaufnahmen präoperativ gemittelte Flächenmaße zystischer Prozesse auf, die mit $11,3 \text{ cm}^2$ der im folgenden mit HDBM Behandelten und mit $11,1 \text{ cm}^2$ bei der Vergleichsgruppe ohne Defektauffüllung annähernd gleiche Ausdehnungen der Knochendefekte hatten (Abb.61).

Nach dem operativen Vorgehen reduzierten sich die Größen in beiden Gruppen im Vergleich mit der ersten postoperativen Diagnostik nahezu gleichartig auf $6,2 \text{ cm}^2$ (mit HDBM) und $6,7 \text{ cm}^2$ (ohne HDBM). In der Folge fand sich eine weitere Reduzierung der Ausdehnung der Zysten bei den mit HDBM Behandelten stärker als in der Gruppe der Patienten mit Zystektomie ohne Defektrekonstruktion, so daß sowohl im Untersuchungsintervall 3 – 5 Jahre postoperativ, als auch bei der letzten Untersuchung im Zeitintervall 5 – 10 Jahre postoperativ signifikante Unterschiede beider gemittelten Größenausdehnungen zu verzeichnen waren (mit HDBM= $0,295 \text{ cm}^2$, ohne HDBM= $3,574 \text{ cm}^2$).

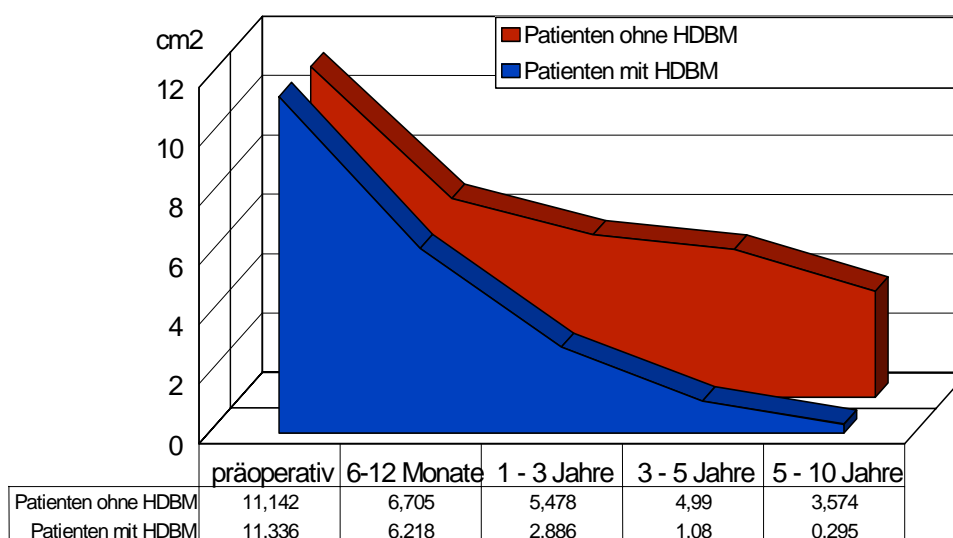


Abb. 61: Ausdehnung knöcherner zystischer Läsionen des Unterkiefers nach Zystektomie und Defektrekonstruktion mit ($n_A = 50$) und ohne HDBM ($n_A = 40$)

Beide Gruppen wiesen in der Auswertung zweidimensionaler Röntgenaufnahmen präoperativ gemittelte semiquantitative Transluzenzen zystischer Prozesse des Unterkieferknochens auf, die qualitativ mit „vollständig-partiell“ oder ohne Nachweis einer radiologischen Transluzenz gewertet wurden. Dabei wurde nachgewiesen, daß sich in der Gruppe der mit HDBM Behandelten die Durchstrahlung als Zeichen der zunehmenden Strahlenabsorption durch knöcherne mineralische Ca-P-Verbindungen stärker verringerte als bei den Patienten ohne HDBM- Implantation. Signifikante Unterschiede ergaben sich im Gruppenvergleich in den Intervallen 3 - 5 Jahre sowie 5 – 10 Jahre postoperativ.

Die Transluzenz aus den Röntgenuntersuchungen zu den ersten beiden postoperativen Kontrollen wies einen Trend zur stärkeren Transluzenz- Reduktion in der Gruppe der mit HDBM Behandelten auf (Abb.62).

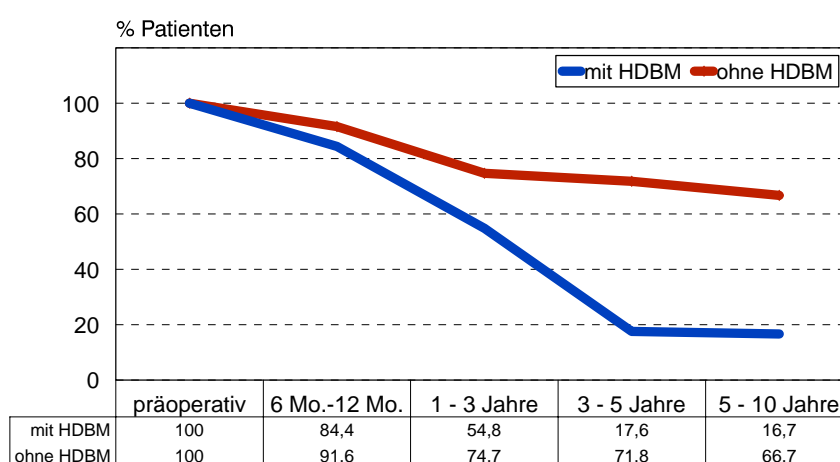


Abb. 62: Radiologische Transluzenz-Dynamik knöcherner zystischer Läsionen des Unterkiefers nach Zystektomie und Defektrekonstruktion mit (nA = 50) und ohne HDBM (nA =40)

Die Durchscheinbarkeit der knöchernen Defektregion sank im Vergleich der letzten beiden Untersuchungsintervalle in der Gruppe der mit HDBM operierten Patienten nicht mehr weiter ab. Für beide Gruppen unterschiedlich rekonstruierter knöcherner zystischer Unterkieferläsionen wurden die im Verlauf der Nachuntersuchungen standardisierten zweidimensionalen Röntgenaufnahmen auf die Beurteilbarkeit der Grenzschichtzonen zwischen Knochen und Läsion validiert. Dabei wurde die Qualität lichttechnisch erkenn- und meßbarer Grenzzonen unterschieden. In der Gruppe der mit HDBM behandelten Patienten ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede im Grenzzonenverhalten im Vergleich zur Gruppe ohne HDBM im Auswertintervall 3 – 5 Jahre postoperativ. Von gleichen Ausgangswerten ausgehend zeigte sich deutlich der Trend, daß in der Gruppe der Zystektomien mit HDBM-Implantation die röntgenologisch erkennbaren Grenzzonen zwischen Lagerknochen und Implantationsareal frühzeitiger fehlten als in der Gruppe ohne HDBM-Implantation (Abb.63, 64 a,b,c).

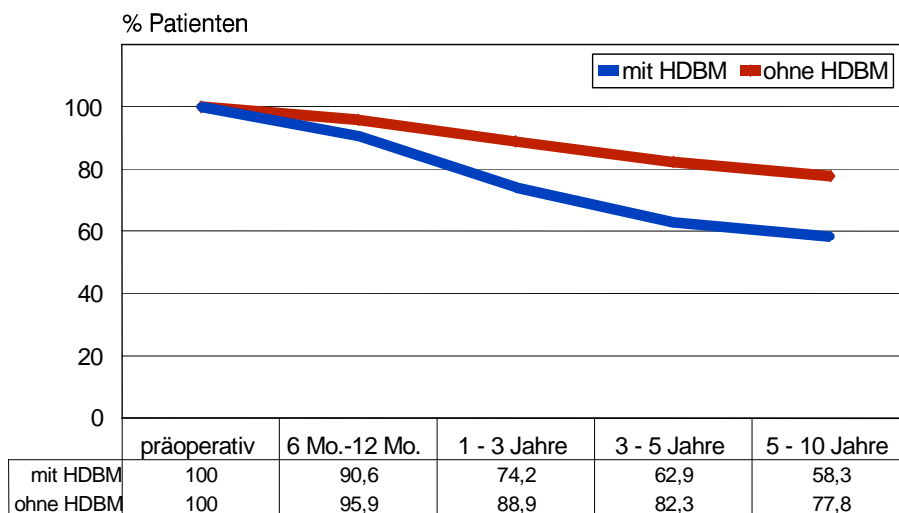


Abb. 63: Radiologische Grenzzonen-Dynamik knöcherner zystischer Läsionen des Unterkiefers nach Zystektomie und Defektrekonstruktion mit (nA = 50) und ohne HDBM (nA =40)

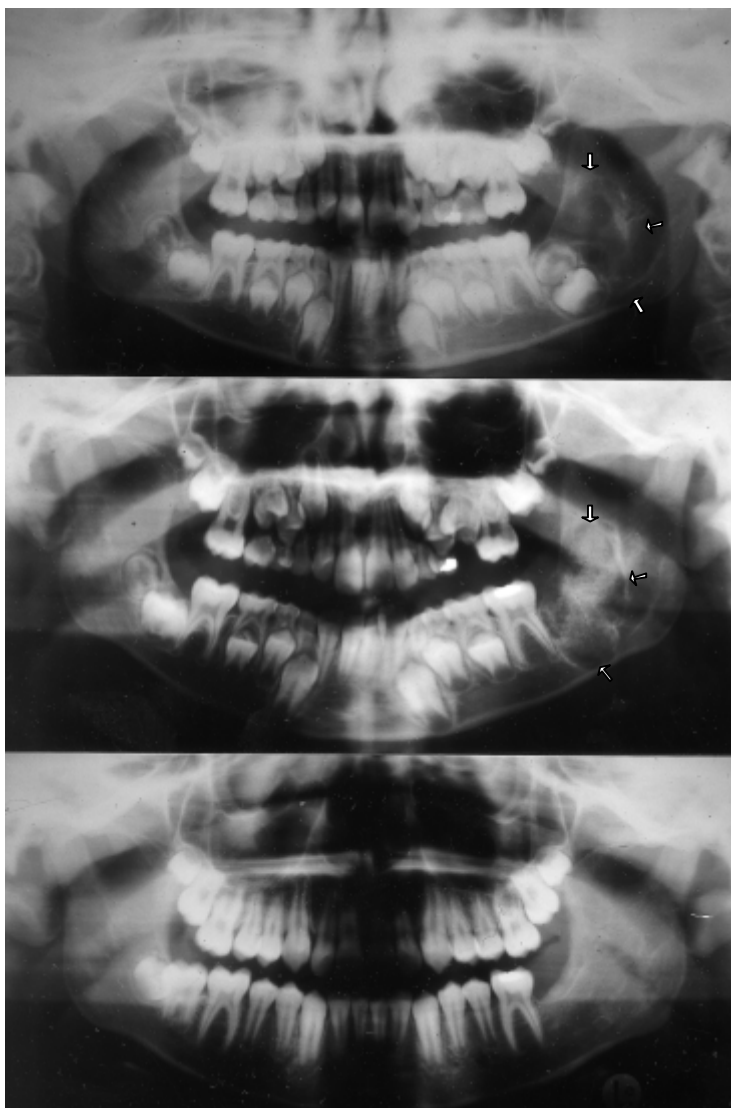


Abb. 64 a,b,c: Orthopantomogramm mit präoperativer Darstellung (Pfeile) einer follikulären Zyste (a), nach Zystektomie und knöcherner Rekonstruktion (Pfeile) durch humane demineralisierte Knochenmatrix 6 Monate postoperativ (b) sowie 3 Jahre postoperativ mit Zeichen der vollständigen knöchernen Regeneration (c)

7.3.5 Subjektive Verlaufsbeurteilung zystischer Knochenläsionen des Unterkiefers

In einem standardisierten Nachuntersuchungs- und Fragebogen wurden die Patienten mit zystischen knöchernen Unterkieferläsionen um eine individuelle Einschätzung des Heilungsverlaufes und um Angaben zu bestehenden ästhetischen oder funktionellen Beschwerden gebeten ($n_A = 90$).

In beiden Gruppen wurden keine Beschwerden in der Qualität „stark“ beschrieben. In der Gruppe der mit HDBM behandelten Patienten fanden sich „geringe“ Beschwerden bei 14 % aller Patienten, im Gegensatz zu 20 % bei den nicht knöchern rekonstruierten Patienten.

86 % der mit HDBM Behandelten und 80 % der ohne Knochenersatzmaterial Versorgten gaben keine Beschwerden an (Abb.65). Somit kann für die Patienten mit HDBM-Implantation ein größerer Anteil an Patienten festgestellt werden, der beschwerdefrei ist. Signifikante Unterschiede beider Gruppen ergeben sich nicht.

Aus der Beurteilung der subjektiven Beschwerden resultiert die Zufriedenheit mit der Behandlung der

zystischen Erkrankung und mit deren Verlauf. In Auswertung des Fragebogens fiel auf, daß bleibende Funktionsverluste der sensiblen Qualitäten im Innervationsgebiet des N. alveolaris inf. unabhängig von der Art der knöchernen Rekonstruktion nur selten als dauerhaft störend beurteilt wurden.

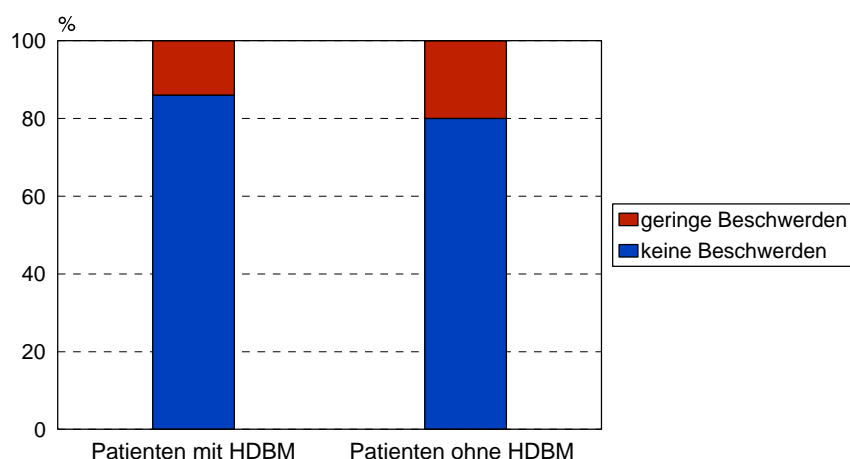


Abb. 65: Subjektive Beschwerdebeurteilung von Patienten mit knöchernen zystischen Läsionen des Unterkiefers nach Zystektomie und Defektrekonstruktion mit ($n_A = 50$) und ohne HDBM ($n_A = 40$)

In der Gruppe der Implantation eines demineralisierten Knochenmatrix-Granulates waren 92 % aller Patienten zufrieden. 8 % äußerten sich ambivalent, ohne ihren Zustand deskriptiv als unzufrieden zu werten. In der Vergleichsgruppe der ohne HDBM behandelten Patienten waren 2,5 % wegen dauerhafter Funktionseinschränkungen des orofazialen Systems unzufrieden, 5 % waren unentschieden und 92,5 % waren mit dem Verlauf des Krankheitsgeschehens zufrieden. Signifikante Unterschiede beider Gruppen ergaben sich nicht (Abb. 66).

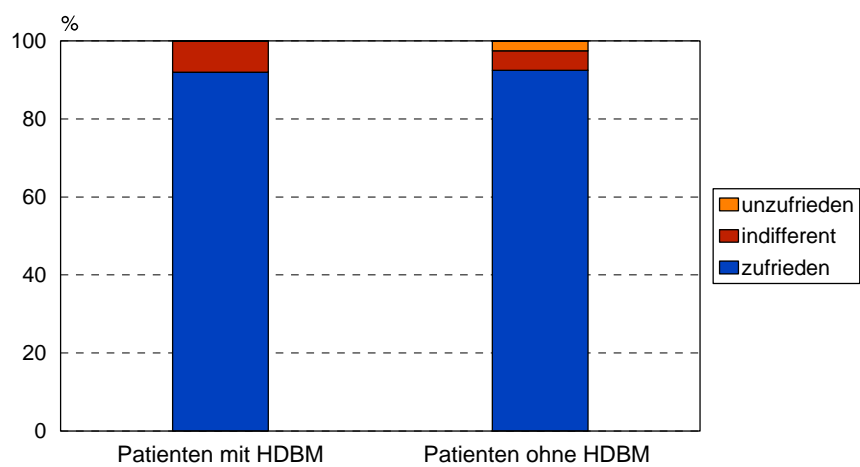


Abb. 66: Zufriedenheitsbeurteilung von Patienten mit knöchernen zystischen Läsionen des Unterkiefers nach Zystektomie und Defektrekonstruktion mit ($n_A = 50$) und ohne HDBM ($n_A = 40$)

7.4 Diskussion

7.4.1 Methodenkritik

Klinische Parameter für die Evaluierung der knöchernen Regeneration nach der Rekonstruktion von zystischen Läsionen des Unterkiefers sind nur begrenzt zu finden. In der Praxis haben sich Verlaufsbeobachtungen mit der Beurteilung von Ästhetik und Funktion des orofazialen Systems genauso bewährt wie bildgebende Verfahren (Röntgen, Skelettszintigraphie). Zusätzlich spiegelt die subjektive, individuelle Einschätzung durch den Patienten den Erfolg einer Behandlung wider.

Patienten mit zystischen knöchernen Läsionen des Unterkiefers stellen eine relativ homogene nosologische Entität dar. Doch spiegelt die Anwendung eines ausgewählten Knochenersatzmaterials zum einen nur die Eignung für eine anatomisch definierte Region wider. Der Einsatz demineralisierter Knochenmatrix zum Knochenersatz ist auch in anderen Regionen und bei anderen Krankheitsbildern indiziert.

Eine deskriptive Darstellung verbalisierter Befindlichkeiten des Patienten muß immer subjektiv gefärbt bleiben und ist zum einen auf die Reflexion der Erkrankung durch den Patienten angewiesen, als auch auf die Exaktheit und Breite der Beschreibung. Der Versuch der semiquantitativen Analyse der Befindlichkeiten muß somit eine eingeschränkte Wertung des Knochenersatzmaterials HDBM besitzen. Es scheint jedoch unerlässlich, diesen Parameter der Behandlung in die Analyse mit aufzunehmen.

Röntgendarstellungen stellen standardisierbare und reproduzierbare diagnostische Hilfsmittel dar, die bezüglich Größenausdehnung knöcherner Defekte Verläufe charakterisieren können. Ausdehnungen stellen Volumina dar, die jedoch a priori nicht aus zweidimensionalen Darstellungen gefolgert werden können. Aus diesem Grunde wurde mit der Annahme eines dreidimensionalen Verlaufes der knöchernen Regeneration die sagittale Flächenerfassung des Defektes als Maß für die Größenausdehnung gewertet. Computertomografische, quasidreidimensionale Darstellungen könnten diese Verallgemeinerung ausräumen, doch stellt die CT-Diagnostik keine klinisch relevante Basis-Diagnostik dar und wird auch perspektivisch speziellen Fragestellungen vorbehalten bleiben.

Die Transluzenz des Knochens als Maß für seine mineralische Dichte gibt Auskunft über den Einbau von Ca-P-Verbindungen im Rahmen der Regeneration nach der Implantation von Knochenersatzmaterialien. Die Ungenauigkeit der Methode besteht in der nicht zu jedem Zeitpunkt gleichartigen Belichtung von Röntgenaufnahmen, d.h. in der exakten Reproduzierbarkeit. Die Durchlichtbeurteilung mit der Messung der Lichtausbeute und die fachspezifische Röntgenbeurteilung durch unabhängige Radiologen beinhaltet somit die gleiche Irrtumswahrscheinlichkeit wie alle klinisch üblichen radiologischen Befundungen. Gleiches gilt für Grenzlinien zwischen Lagerknochen oder Zystenwand und Implantatmaterial oder Zystenhohlraum.

Die gewählten Parameter orientieren sich an der klinisch relevanten Verlaufsbeobachtung und spiegeln begrenzt die Dynamik der Knochenregeneration wider. Sie können kein Maß für die Validierung histologischer und metabolischer Knochenumbauvorgänge sein.

Referenzen der Anwendung demineralisierter humaner Knochenmatrix als Knochenersatzmaterial finden sich unter den Gesichtspunkten dieser Studie nicht.

7.4.2 Diskussion der Ergebnisse

Urist konnte bereits 1965 nachweisen, daß bei ortho- und heterotoper Implantation demineralisierter Knochenmatrices eine Osteoinduktion möglich ist (Urist 1965). Eine vollständige oder teilweise Entkalkung der Knochenmatrix erlaubt eine Diffusion knochenbildender Proteinkomplexe mit anschließender Anreicherung reagibler Zellpools und Einleitung zellulärer Differenzierungsprozesse (Nogami u. Urist 1975). Die Demineralisation ist an das Vorhandensein eines sauren Milieus gebunden, so daß heute einheitlich alle osteoinduktiven Knochenimplantate einer partiellen oder

vollständigen Demineralisation mit 0,5 - 0,6 mol/l Salzsäure unterzogen werden (Reddi u. Huggins 1972).

Knochenmatrix ist ein Pool knochenbildender Proteine (BMP), unlöslicher nichtkollagener Proteine, Osteogenin, Kollagen und Glykosaminoglykanen, deren Sequenzierung in der jüngeren Zeit versucht und zum Teil gelingen konnte (Terheyden et al. 1997). Nicht alle diese Bestandteile wirken osteoinduktiv.

Wegen immunologischer Unverträglichkeiten werden in der klinischen Anwendung allogene, nicht xenogene Implantate verwendet.

Wegen der letztendlich nicht vollständig auszuschließenden Übertragbarkeit viraler Infektionen besteht in der wissenschaftlichen Forschung ein Trend zur rekombinanten Herstellung einzelner knochenbildender Proteine (Wissenschaftlicher Beirat BÄK 1996, Terheyden et al. 1997, Kübler et al. 1998). Allogene Knochenimplantate zählen in Deutschland zu den Arzneimitteln gemäß §3 Ziff. 3 des Arzneimittelgesetzes.

In der klinischen Anwendung sind der Validierung knöcherner Umbauprozesse nach der Rekonstruktion von Knochendefekten durch Knochenersatzmaterialien ethische und forensische Grenzen gesetzt. Die Entnahme von Gewebeprobe ohne medizinische Indikation ist ebensowenig zulässig wie die Durchführung engmaschiger bildgebender Verfahren wegen strahlenhygienischer (Röntgen, CT, Skelettszintigraphie) Limitierungen (Peinsipp 1988).

Insgesamt wurden 165 Patienten in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/ Plastische Operationen des Universitätsklinikums Charité Berlin im Zeitraum von 1989 – 1999 wegen derartiger Knochendefekte operiert. 14 Patienten mit zystischen Läsionen wurden von der Studie ausgeschlossen, da sie entweder mit anderen Knochenersatzmaterialien behandelt wurden, andere operative Verfahren als die Zystektomie angewendet werden mußten oder wegen des Auftretens von Rezidiven die knöcherne Regeneration nicht beurteilbar war. Aus diesem Grunde wurden 151 Patienten zu einer ambulanten Verlaufskontrolle gebeten, um nach einem standardisierten Frage- und Untersuchungsbogen klinische und radiologische Parameter objektivieren zu können und die subjektive Befindlichkeit zur Bewertung des Behandlungserfolges zu erfassen. 61 Patienten leisteten einer Aufforderung zur ambulanten Nachkontrolle nicht Folge bzw. waren wegen unbekannten Wohnortes nicht mehr ermittelbar, so daß insgesamt 90 Patienten in die Auswertung einbezogen wurden. Patienten, die in der zweiten Hälfte des Untersuchungszeitraumes operiert wurden, konnten wegen eines kürzeren Nachbeobachtungszeitraumes nicht vollständig in die Auswertung einbezogen werden. Die statistische Analyse berücksichtigt diese Tatsache und vermittelt deshalb eine Vergleichbarkeit der differenten Gruppen, die zum einen nach erfolgter Zystektomie durch Implantation einer humanen demineralisierten Knochenmatrix (HDBM) rekonstruiert wurden, zum anderen die knöchernen Hohlräume der körpereigenen spontanen Regeneration überlassen wurden.

Bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung knöcherner zystischer Läsionen des Unterkiefers entspricht das analysierte Patientengut anderen Studien (Soost et al. 1999). Männer sind mit durchschnittlich 60 % häufiger betroffen als Frauen. Der Altersdurchschnitt lag bei 42 Jahren.

Die Lokalisation der Knochendefekte wird weitgehend geprägt von einem hohen Anteil von odontogenen Keratozysten, die mit 33,3 % die größte nosologische Entität in der Gesamtanalyse beider Gruppen bilden. So ist auch eine überwiegende Lokalisation in den Regionen des seitlichen Corpus mandibularis, dem Angulus mandibularis und dem Ramus mandibularis zu werten, in denen Keratozysten hauptsächlich auftreten (Nakamura 1995). Die nosologische Verteilung ist für das gewählte Patientengut repräsentativ und entspricht mit der genannten Präferenz zugunsten der Keratozysten nicht dem internationalen Schrifttum (Soost et al. 1999).

Eine Bewertung des unterschiedlichen Heilungsverlaufes nach Anwendung des operativen Verfahrens der Zystektomie ergibt eine Abweichung von den von Partsch inaugurierten Indikationen zur Zystostomie oder Zystektomie in Abhängigkeit von der Größe der knöchernen Läsion. Auch Ausdehnungen über ein kritisches Maß hinaus wurden der Zystektomie unterzogen und ohne Knochenersatz sowie mit Implantation von HDBM rekonstruiert. Die Gruppe der mit HDBM operierten Patienten muß insofern als selektioniert betrachtet werden, daß nach den Erfahrungen der klinischen Anwendung in der Mehrzahl größere Zysten mit dem genannten Knochenersatzmaterial versorgt wurden. Unter Betrachtung einer retrospektiven Bewertung votiert

dieser Aspekt eher für als gegen eine Anwendung des osteoinduktiven Knochenersatzmittels.

Die Unterschiede des primären Wundheilungsverlaufes mit ungestörter Wundheilung bei HDBM von 80 % versus 87,5 % bei der Gruppe ohne HDBM sind nicht statistisch signifikant, so daß bei identischen begleitenden klinischen Bedingungen (Antibiose, Operationsverfahren etc.) von einem gleichartigen Verteilungsmuster der Wundheilung ausgegangen werden kann. Spätinfektionen oder sekundäre Dehiszenzen der bedeckenden Weichgewebe fanden sich in beiden Gruppen nicht.

Bis auf Lokalisationen von Zysten im Bereich des mentalen Unterkieferknochens war der N. alveolaris inferior bei allen anderen Patienten in beiden Gruppen anatomisch in die Knochendefekte einbezogen bzw. von diesen tangiert. Aus diesem Grunde wurde zum Zeitpunkt der klinischen Kontrolluntersuchung die Funktion des sensiblen Astes des N. trigeminus validiert. Bewertungen der Krankenunterlagen unmittelbar postoperativ wurden aus der Beurteilung ausgeschlossen, um temporäre operativ bedingte Funktionseinschränkungen in die Bewertung nicht einzubeziehen. Bei keinem Patienten bestanden präoperativ Funktionsstörungen des Nerven. Signifikante Unterschiede der Patienten beider Gruppen bezüglich Affektionen des N. alveolaris inferior waren nicht zu finden, doch zeigte sich der Trend, daß ohne Anwendung demineralisierter Knochenmatrix der Anteil von Patienten sowohl mit Anaesthesien als auch mit Par- und Hypaesthesien größer war als in der Vergleichsgruppe mit HDBM. Dies kann bedingt sein durch die günstigeren trophischen Verhältnisse nach der Rekonstruktion des knöchernen Hohlraumes durch ein Knochenersatzmaterial. Zweifelsfrei spiegelt dies jedoch die Tatsache wider, daß keine klinisch erkennbaren toxischen Schädigungen von Nervstrukturen vom Knochenersatzmaterial ausgingen.

Aus den Daten zur Wundheilung und zur Entwicklung von Affektionen des N. alveolaris inferior läßt sich eine gute Bioverträglichkeit des Knochensubstitutes ableiten, die sich als Trend nachweisen, jedoch statistisch im Unterschied zur Rekonstruktion ohne Ersatz nicht sichern läßt.

In beiden Gruppen ergaben sich präoperativ gemittelte Flächenmaße zystischer Knochendefekte von 11,1 cm² (ohne HDBM) und 11,3 cm² (mit HDBM), die sich nicht unterschieden. In der Betrachtung der Entwicklung der Flächenmaße fällt eine deutlich früher einsetzende und stärkere Reduzierung im Vergleich der Untersuchungsintervalle auf, die in der Gruppe mit HDBM nach 5 – 10 Jahren röntgenologisch Ausmaße knöcherner Läsionen des Unterkiefers nicht mehr nachweisbar machten.

In der Vergleichsgruppe ohne HDBM waren auch nach 5 – 10 Jahren noch exakte Flächenmaße erfaßbar. Die knöcherne Regeneration nach der Implantation von HDBM verläuft deutlich rascher und vollständiger als ohne HDBM. Die Osteoinduktion durch demineralisierte Knochenmatrices ist unabhängig vom Typ des knöchernen Lagergewebes mehrfach nachgewiesen worden (Urist 1965, Lexer 1911). Nach dem Knocheninduktionssassay knochenbildender Proteine kommt es nach einsetzender chemotaktischer Wirkung zur Anreicherung und Proliferation pluripotenter Zellen, die sich nach der Mitosephase differenzieren und über eine chondrale Ossifikation nach dem 21. Tag post implantationem erste Ossikel mit Knochenmark entstehen lassen. In der Folge soll über ein funktionsorientiertes remodeling des Knochens eine reguläre Knochenstruktur entstehen (Cunningham u. Reddi 1992).

Dieser Prozeß der vollständigen und trabekulären Knochenremodellierung scheint sich jedoch bei den vorliegenden Knochenzysten über einen Zeitraum von mehreren Jahren und somit zeitlich protrahiert zu vollziehen. Ohne Knochenersatzmaterial ist aus den vorliegenden Ergebnissen nach 12 Monaten sogar von einer annähernden Konstanz mit Persistenz des knöchernen Restdefektes auszugehen. Die Flächenausmaße der knöchernen Defekte reduzieren sich in der Folge nur noch unwesentlich.

Eine knöcherne Regeneration mit HDBM über einen Zeitraum von 10 Jahren widerspricht den Aussagen von Cunningham und Reddi, die die trabekuläre Knochenbildung nach 180 Tagen als abgeschlossen ansehen (Cunningham u. Reddi 1992). Eine röntgenologisch verifizierbare vollständige Regeneration wird hier verzögert gefolgert. Diese zeitliche Verzögerung entspricht auch Ergebnissen eigener tierexperimenteller Untersuchungen zur Validierung der Dynamik von Knochenumbauprozessen nach der Implantation von Knochenersatzmaterialien (siehe Kap.4.4.2.3). Histologisch und mittels bildgebender diagnostischer Verfahren muß ein knöchernes Substitut auch nach einem Jahr post implantationem noch als unvollständig remodelliert und konsolidiert deklariert werden (Soost, Stoll u. Zorn 1999).

Die radiologische Transluzenz von Knochen ist hauptsächlich bedingt durch den Gehalt und die Dichte an durchstrahlten Ca-P- Verbindungen. So gibt dieser Parameter Auskunft über den Grad der knöchernen Regeneration bzw. die Menge an gebildetem Knochen nach der Rekonstruktion von Knochendefekten. Die Bedingungen für den Anteil strahlenabsorbierender Weichgewebe bleiben im Verlaufe der Untersuchungen annähernd gleich. Nur die Änderung des Mineralgehaltes des Knochens bestimmt bei standardisierter Aufnahmetechnik Änderungen der Transluzenz.

Die statistische Analyse der Qualität der Transluzenz kann signifikante Unterschiede im Vergleich der Zeitintervalle 3 – 5 Jahre und 5 - 10 Jahre postoperativ zwischen beiden Gruppen nachweisen. Die Minderung der radiologischen Durchstrahlbarkeit des Knochens vollzieht sich in der Gruppe der mit HDBM Behandelten eher und stärker, verhält sich damit kongruent zum Ausdehnungsverhalten der zystischen Läsionen und stabilisiert sich zum Zeitintervall bis zu 10 Jahren postoperativ ohne weitere wesentliche Änderung auf einem niedrigen Niveau. In der Gruppe der ohne HDBM operierten Patienten reduziert sich die Transluzenz im Verlauf unwesentlich und zeigt auch bis zu 10 Jahren postoperativ keine weitere Tendenz zur Reduktion. In der synoptischen Betrachtung beider unterschiedlicher Rekonstruktionsverfahren wird dieser Unterschied als ein weiteres Kriterium für die deutliche Überlegenheit der körpereigenen Regenerationsantwort des Körpers auf die Implantation humaner demineralisierter Knochenmatrix gegenüber der spontanen Regeneration betrachtet. In der Betrachtung der Veränderungen der Grenzzone zwischen zystischem Knochendefekt und umgebendem Lagerknochen können die Aussagen zum Ausdehnungs- und Transluzenzverhalten tendenziell wiedergefunden werden. Statistische Unterschiede beider Gruppen ergeben sich nicht, auch wenn in der Gruppe der mit HDBM-Implantation operierten Patienten Grenzzone zeitlich früher und geringer darstellbar sind. In beiden Gruppen unterschiedlich rekonstruierter knöcherner Defekte finden sich im Verlaufe der Untersuchungsintervalle röntgenologisch unscharf darstellbare Grenzzone, auch wenn die Darstellbarkeit länger erhalten bleibt als die Transluzenz sich reduziert.

Dieses Kriterium scheint eine spezifische Eigenschaft osteoinduktiver Knochenersatzmaterialien zu sein, die weniger auf die Qualität des Knochenlagers angewiesen sind und auch im ersatzschwachen Lager befähigt sind, Knochen zu bilden. So ist auch eine gleichmäßig auf den gesamten knöchernen Hohlraum projizierte Neubildung zu bewerten, die nicht auf Prozessen der vom Lagerknochen ausgehenden Osteokonduktion durch den Leitschieneneffekt beruht, sondern nach vaskulärer Aufschlüsselung des Implantatmaterials auf der Bildung und späteren Konfluenz disseminierter Knocheninseln (Urist 1965, Kübler et al. 1993).

Keramische Knochenersatzmaterialien bewirken keine Osteoinduktion. Sie sind im günstigsten Fall osteostimulativ. Der Ein- und Umbau dieser Materialien hängt von ihrer biochemischen Degradation und Lyse durch zelluläre körpereigene Mechanismen ab (Patel et al. 1980, Tröster 1993, Heide 1996). So sind diese Materialien auf die Qualität des Knochenlagers im Sinne Lexers mehr angewiesen als osteoinduktive Ersatzmittel (Lexer 1911). Im Gegensatz zu diesen Knochenersatzmaterialien ist der knöcherne Integrationsprozeß für demineralisierte Knochenmatrices röntgenologisch anhand der Kriterien der Ausdehnung knöcherner Läsionen, ihrer Transluzenz und der Grenzzone günstiger im Verlauf beurteilbar.

Die Eignung eines Knochenersatzmaterials zur Defektrekonstruktion mißt sich hauptsächlich an objektivierbaren Parametern. Subjektive Einschätzungen durch die Patienten selbst besitzen einen zusätzlichen deskriptiven Charakter. Derart ist es auch zu werten, wenn sich bezüglich der subjektiven Beurteilung persistierender Beschwerden und der Zufriedenheit mit dem postoperativen Heilungsverlauf keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ergeben. Krankheitsspezifische Beschwerden, die in der Gruppe der ohne HDBM Behandelten mit 20 % häufiger auftraten als mit 14 % bei den Patienten mit HDBM-Implantation können Ausdruck der beschleunigten knöchernen Regeneration durch HDBM sein, lassen sich jedoch statistisch nicht sichern.

Nahezu identisch äußerten sich 92 % der Behandelten mit der Behandlungsbewertung zufrieden. Nur in der Gruppe der ohne Defektrekonstruktion Operierten fanden sich wegen dauerhafter orofazialer Funktionsstörungen 2,5 % unzufriedene Patienten. Diese subjektive Charakterisierung kann kennzeichnend sein für den deutlich günstigeren objektivierbaren knöchernen Regenerationsprozeß durch HDBM, muß jedoch in der Aussage hypothetisch bleiben.

7.5 Zusammenfassung und Schlußfolgerung

Mit demineralisierter humaner Knochenmatrix (HDBM) in Granulatform steht ein osteoinduktives Knochenersatzmaterial zur Verfügung, dessen klinische Anwendung international eher die Ausnahme darstellt. Die Osteoinduktion bewirkt eine Knochenbildung unabhängig von der Qualität des knöchernen Lagers. Im Gegensatz zu Aussagen Küblers besteht in Deutschland eine Einzelzulassung demineralisierter Knochenmatrices aus humanen Spenderknochen durch die zuständigen Bundesbehörden (Kübler 1997).

Die potentielle Gefahr der Übertragbarkeit viraler Infektionen und die zunehmende Diskussion zur Anwendung allogener Transplantate beim Menschen vor dem Hintergrund fehlender absoluter Indikationen zum Knochenersatz durch Ersatzmaterialien allogener Herkunft lassen einen Trend zur Entwicklung rekombinanter osteoinduktiver Materialien erkennen.

In der vorliegenden Studie zum klinischen Einsatz der HDBM konnte in bezug auf das knöcherne Regenerationsverhalten zystischer knöcherner Läsionen des Unterkiefers eine außerordentlich gute Bioverträglichkeit sowie eine Beschleunigung der Verknöcherung ohne Persistenz zystischer Restlumina nachgewiesen werden.

Röntgenologische Parameter weisen Zeichen einer homogenen, nicht nur von den knöchernen Grenzen des Lagerknochens ausgehenden Restitution nach. Das entstandene knöcherne Regenerat muß im Vergleich zur spontanen knöchernen Ausheilung zystischer Knochenläsionen als vollständig und durch eine funktionelle Remodellierung des Knochens gekennzeichnet angesehen werden, ohne daß dies in der klinischen Anwendung durch den Nachweis feingeweblicher Bestimmungen nachgewiesen werden kann.

Die Röntgendiagnostik ist zur Verlaufsbeurteilung von rekonstruierten Knochendefekten geeignet und kann auch bis zu 10 Jahren postoperativ selektiv Unterschiede der Knochenneubildung validieren.

Die günstige Förderung der knöchernen Regeneration und Biokompatibilität der Anwendung von HDBM sollte der Anwendung von autogenem Knochen zur Defektrekonstruktion ausgedehnter zystischer Unterkieferläsionen alternativ gegenüberstehen. Das Risiko des Zweiteingriffs und die Morbidität in der Spenderregion rechtfertigen die Anwendung von HDBM zum Knochenersatz.

Um der potentiellen Gefahr der Übertragung viraler Infektionen auf den Menschen zu begegnen, wird perspektivisch die Isolierung und selektive Anwendung gentechnisch hergestellter *bone morphogenetic proteins* den Einsatz von HDBM allogener Herkunft einschränken.

8. Literaturverzeichnis

- Adler CP: Knochenkrankheiten: Diagnostik makroskopischer, histologischer und radiologischer Strukturveränderungen des Skeletts. Stuttgart New York. Thieme 1983,
- Adler CP: Knochen und Gelenke. Thomas C: Grundlagen der klinischen Medizin: Anatomie, Physiologie, Pathologie, Mikrobiologie, Klinik. Stuttgart New York. Schattauer 1992,
- Aebi M, Regazzoni P: Introduction to update on osteochondral allograft surgery. Aebi M, Regazzoni P: Bone transplantation. Berlin Heidelberg New York. Springer 1989,
- Aebi M, Regazzoni P, Schwarzenbach O: Segmental bone grafting comparison of different types of grafts in dogs. *Int Orthop.* 1989, 13, S.1,
- Aldinger G, Herr G, Küsswetter W et al.: Bone morphogenetic protein: a review. *Int Orthop.* 1991, 15, S.169,
- Altan G, Jammet P, Monte de Oca L, Souyris F: Indications actuelles du corail en chirurgie cranio-faciale. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1991, 92, S.199,
- American Association of Tissue Banks: Guidelines for the banking of musculoskeletal tissues. *Am Assoc Tissue Banks Newslett.* 1979,
- Anderson HC: Introduction to the second conference on matrix vesicle calcification. *Met Bone Dis Res.* 1978, 1, S.83,
- Axhausen G: Die pathologisch-anatomischen Grundlagen der Lehre der freien Knochentransplantation beim Menschen und beim Tier. *Med Klein.* 1907, 2, S.23,
- Axhausen G: Über die durchbohrenden Gefäßkanäle des Knochengewebes (Volkmann'sche Kanäle). *Arch Klin Chir.* 1911, 94, S.296,
- Axhausen W: Die Bedeutung der Individual- und Artspezifität der Gewebe für die freie Knochenüberpflanzung. *Hefte Unfallheilkd.* 1962, S.72,
- Bähr W, Stoll P, Coulon JP: Knochenangebot im Bereich der Unterkiefersymphyse zur sekundären Spaltosteoplastik. *Fortschr Kiefer Gesichtschir.* 1983, 38, S.49,
- Bakamijan V, Leonhard A: Bone dust cranioplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1977, 60, S.784,
- Ballin M: A method of cranioplasty. *Surg Gynecol Obstet.* 1921, 33, S.79,
- Bares R: Nuklearmedizin. Hrsg.: Büll U: Nuklearmedizin. Stuttgart New York, Thieme, 1994
- Barth A: Über histologische Befunde nach Knochenimplantation. *Arch Klin Chir.* 1893, 46, S.409,
- Berry RL, Edwards RC, Paxton MC: Nasal augmentation using mandibular coronoid as an autogenous graft: report of case. *J Oral Maxill Surg.* 1994, 52, S.633,
- Bessler W: Szintigrafische Untersuchungen von Knochen und Gelenken. *Handbuch der Medizinischen Radiologie.* Hrsg.: Hundshagen H: Nuklearmedizin. Berlin, Springer, 1979
- Boering W: Arthrosis van het kaakgewricht. *Nederlands Tijdsch Tanheelk.* 1967, 74, S.79,
- Boettger JB, Stuebinger HW, Pabst GW et al.: Klinische Wertigkeit der Skelettszintigraphie für die Verlaufskontrolle der autologen Spongiosaplastik bei trauma- und infektionsbedingten knöchernen Defekten. *Radioakt Isot Klin Forsch.* 1982, 15, S.383,
- Bourne GH: The Biochemistry und Physiology of Bone. New York, Academic Press, 1972
- Brasnu D, Roux F, Loty B, Laccoureyre H: Le corail: un nouveau procédé de reconstruction crânio-faciale. *Ann Oto Laryngol.* 1988, 105, S.431,
- Brooks DB, Heiple KG, Herndon CH, Powel AE: Immunological factors in homogenous bone transplantation: the effect of various methods of preparation and irradiation on antigenicity. *J*

- Bone Joint Surg Am. 1963, 45, S.1617,
- Brown RC: The repair of skull defects. Med J Aust. 1917, 11, S.409,
- Bruggenkate CM, Kraaijenhagen HA, van der Kwast WA et al.: Autogenous maxillary bone grafts in conjunction with placement of I.T.I endosseous implants. A preliminary report. J Oral Maxill Surg. 1992, 21, S.204,
- Burchardt H: The biology of bone graft repair. Clin Orthop. 1983, 174, S.28,
- Canalis EM: The hormon and local regulation of bone formation. Endocrine Reviews. 1983, 4, S.62,
- Canalis EM, Raisz LG: Effect of epidermal growth factor on bone formation in vitro. Endocrinology. 1979, 104, S.862,
- Castaldi A, Cavallini A, Moroni L, Olmi R: YOUNG's modulus of hydroxyapatite mixed bone cement. Biomat Biomech. 1983, 13, S.427,
- Cheng KD, Huang CS, Noordhoff SM: Alveolar bone grafting in unilateral complete lip and palate patients. Chang Keng I Hsueh. 1994, 17, S.226,
- Chiu F, Chen CM, Lin CF: Closed humeral shaft fractures: a prospective evaluation of surgical treatment. J Trauma. 1997, 43, S.947,
- Cocking J: Autologous bone grafting - complications at the donor site. J Bone Joint Surg. 1971, 53, S.153,
- Converse JM, Longacre JJ, Knize DM: Transplantation of Bones. Hrsg.: Converse JM: Reconstructive Plastic Surgery - General Principles. Philadelphia London Toronto, Saunders, 1977 S.313,
- Cunningham NS, Reddi AH: Biological principles of bone induction: application to bone grafts. Hrsg.: Habal MB, Reddi AH: Bone grafts and bone substitutes. Philadelphia, Saunders, 1991 S.93,
- Cutting CB, Mc Carty JG, Knize DM: Repair in Grafting of Bone. Hrsg.: Cutting CB: Plastic Surgery. Philadelphia London Toronto, Saunders, 1990 S.605,
- Dambe LT, Saur K, Eitel F, Schweiberer L: Morphologie der Einheilung von frischen autologen und homologen Spongiosatransplantaten in Diaphysendefekte. Hefte Unfallheilkd. 1981, 84, S.115,
- De Boer HH: The history of bone grafts. Clin Orthop. 1988, 226, S.292,
- De Groot K: Bioceramics consisting of calcium phosphate salts. Biomaterials. 1980, 1, S.47,
- Dingeldein E, Donath K, Wahlig H, Bauer HJ: Einheilung einer porösen Hydroxylapatitkeramik biologischer Herkunft im spongiösen Knochenlager von Kaninchen. Osteosynthese International. 1994, 2, S.112,
- Donath K: Die Trenn-Dünnschliff-Technik zur Herstellung histologischer Präparate von nicht schneidbaren Geweben und Materialien. Norderstedt, EXAKT-Kulzer-Druckschrift, S.1 - 16,
- Donath K, Hörmann K, Kirsch A: Welchen Einfluß hat die Hydroxylapatitkeramik auf die Knochenneubildung?. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir. 1985, 9, S.438,
- Drommer RB, Musgrove B: Skeletal reconstruction in cleft palate patients. Curr Opin Dent. 1991, 1, S.282,
- Düker J, Härle F, Niederdehlmann H: Beckenspantransplantate im Unterkiefer unter belastungsstabilen Verhältnissen im Tierexperiment. Fortschr Kiefer Gesichtschir. 1976, 20, S.21,
- Dumbach J: Unterkieferrekonstruktion mit Titangitter, autogener Spongiosa und Hydroxylapatit: Biomechanische, tierexperimentell-histologische und klinische Untersuchungen. München Wien, Hanser, 1987

- Dumbach J, Rodemer H: Lösungsmittelkonservierter Humanknorpel zur Korrektur von Konturdefekten in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir. 1994, 18, S.157,
- Dumbach J, Rodemer H, Spitzer WJ: Mandibular reconstruction with cancellous bone, hydroxyapatite and titanium mesh. J Cranio Maxill Surg. 1994, 22, S.151,
- Eckelt U, Weiß S, Lerch H: Verlaufskontrolle mittels Knochenszintigraphie in tomografischer Schnittbildtechnik (SPECT) nach Rekonstruktion der Mandibula mit Beckenkammtransplantaten. Fortschr Kiefer Gesichtschir. 1994, 39, S.160,
- Eggli P, Müller W, Schenk RK : Porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate cylinders with two different pore size ranges implanted in the cancellous bone of rabbits. Clin Orthop Relat R. 1988, 232, S.127,
- Eitel F, Schweiberer L, Saur K, Dambe LT, Klappe F: Theoretische Grundlagen der Knochentransplantation: Osteogenese und Revaskularisation als Leistung des Wirtslagers. Hrsg.: Hierholzer G, Zilch H: Transplantatlager und Implantatlager bei verschiedenen Operationsverfahren. Berlin Heidelberg New York, Springer, 1980
- Ellis E: Biology of bone grafting: An overview. J Oral Maxill Surg. 1993, 2, S.1,
- Enemark H, Sindet-Petersen S, Bundgaard M et al.: Combined orthodontic-surgical treatment of alveolar clefts. Ann Plast Surg. 1988, 21, S.127,
- Eschler J: Die sogenannte Arthropathia deformans der Kiefergelenke. Dtsch Zahnärztl Z. 1963, 18, S.856,
- Ewers RF, Scharf F, Dueker J et al. : Diagnose, Verlaufskontrolle und Transplantationsdeterminierung mit Hilfe des 99m Tc-Phosphonat-Knochenscans bei Unterkieferosteomyelitis. Zahnärztl Welt. 1978, 19, S.914,
- Farley JR, Baylinks DJ: Purification of a skeletal growth factor from human bone. Biochemistry. 1982, 21, S.3502,
- Feifel H: Die Knochenregeneration in unterschiedlichen Knochenersatzmaterialien und ihre Beeinflussung durch einen osteoinduktiven Proteinkomplex, histologische und histomorphometrische Untersuchungen am Kaninchen. Aachen, Medizinische Habilitationsschrift, 1994
- Ferraro JW: Experimental evaluation of ceramic calcium phosphate as a substitute for bone grafts. Plast Reconstr Surg. 1979, 63, S.634,
- Fischer-Brandies E: Hydroxylapatit-Keramik als Knochenersatzwerkstoff für die präprothetische Chirurgie. München, Medizinische Habilitationsschrift, 1986
- Fischer-Brandies E, Dielert E, Bagambisa F: Grenzschichtstrukturen Hydroxylapatit-Knochen beim Hund. Fortschr Zahnärztl Implantol. 1985, 1, S.224,
- Fogelman I, Collier BD: Bone scanning in clinical practice. London Berlin Heidelberg New York Tokyo , Springer, 1989 S.234,
- Foitzik C, Stamm M: Einsatz von phasenreinem B- Tricalciumphosphat (Cerasorb®) zur Auffüllung von ossären Defekten. Biologische Materialvorteile und klinische Erfahrungen. Darmstadt, Persönliche Mitteilung-Manuskriptvorlage, 1998
- Friedlaender GE: Guidelines for banking of osteochondral allografts. Hrsg.: Friedlaender GE, Mankin H, Sell KW: Osteochondral allografts. Boston, Little Brown & Co, 1983 S.177,
- Friedlaender GE, Strong DM, Sell KW: Studies in the antigenicity of bone: freeze-dried and deep-frozen bone allografts in rabbits. J Bone Joint Surg Am. 1996, 58, S.854,
- Fries R, Webner F: Zum autoplastischen Ersatz des Unterkiefers nach Halbseitenresektion. Fortschr Kiefer Gesichtschir. 1976, 20, S.38,

- Fuhrmann A: Probleme und Fortschritte der Nativdiagnostik im dento-maxillofazialen Bereich. Fortschr Kiefer Gesichtschir. 1987, 32, S.11,
- Gallie WE, Robertson DE: Transplantation of bone. J Am Mat A. 1928, 70, S.1134,
- Gepstein R: Demineralized bone powder for bridging large bone defects. New Orleans, 32. Annual ORS, 1986 S.67,
- Gerngross H, Burri C, Kinzl L et al.: Komplikationen an der Entnahmestelle autologer Spongiosatransplantate. Akt Traumatol. 1982, 12, S.146,
- Ghazal G, Prein J, Müller W: Knochendefektfüllungen in den Kieferknochen mit Tricalciumphosphat. Swiss Dent. 1992, 13, S.15,
- Gillies HD: Plastic Surgery of the Face. London, Oxford University Press, 1920
- Girdler NM, Hosseini M: Orbital floor reconstruction with autogenous bone harvest from the mandibular lingual cortex. Brit J Oral Max Surg. 1992, 30, S.36,
- Glowacki J, Altobelli D, Mulliken JB: Fate of mineralized and demineralized osseous implants in cranial defects. Calcif Tissues Int. 1981, 33, S.71,
- Goldner J: A modification of the Masson trichrom technique for routine laboratory purpose. Amer J Path. 1983, 14, S.237,
- Gonzales del Pino J, Knapp K, Gomez Castresana F, Benito M: Revascularization of femoral head ischemic necrosis with vascularized bone grafts: a CT scan experimental study. Skelet Radiol. 1990, 19, S.197,
- Greenspan A: Skelettszintigraphie. Hrsg.: Greenspan A: Skelettradiologie: Orthopädie, Traumatologie, Rheumatologie, Onkologie. Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft, 1983 S.25,
- Grimm G: Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten. Hrsg.: Schwenzer N, Grimm G: Zahn-, Mund-, Kieferheilkunde. Band 2, Spezielle Chirurgie. Stuttgart New York, Thieme, 1990 S.410,
- Grob D: Probleme an der Entnahmestelle bei autologer Knochentransplantation. Unfallchirurg. 1986, 89, S.339,
- Gross UM, Strunz V: Surface staining of sawed sections of undecalcified bone containing alloplastic implants. Stain Technol. 1977, 52, S.217,
- Günther KP, Scharf HP, Puhls W: Osteointegration einer Tricalciumphosphatkeramik und unterschiedlich konservierter Knochentransplantate im Tierexperiment. Hrsg.: Claes L, Ignatius A: Biodegradierbare Implantate und Materialien. Hefte zu Der Unfallchirurg 265. Berlin Heidelberg, Springer, 1998
- Heide H: Cerasorb® als β -Tricalciumphosphat zur Behandlung von Knochendefekten. Persönliche Mitteilung. 1996
- Heide H: Ein Stoff, der Knochen ersetzt: Erfahrungen mit resorbierbarer β -Tricalciumphosphatkeramik. Produktinformation Cerasorb®. Curasan Pharma GmbH Kleinostheim, 1995
- Heide H, Erhard H, Klimmek E et al.: Bioaktive Endoprothesenoberflächen, Teil 2: Erste tiermedizinische und klinische Erfahrungen mit Ca-P-Keramik. Bericht an das Bundesministerium für Forschung und Technologie. Az: 01 VG 146-AK/NT/MT-267 Bonn, 1979
- Heise U, Osborn JF, Duwe F. Hrsg.: Hydroxyapatite ceramic as a bone substitute: Int Ortop. 1990, 14, S.329.
- Hench LL, Ethridge EC: Biomaterials, an international approach. New York, Academic Press, 1982
- Hench LL, Wilson J: Surface-active biomaterials. Science. 1979, 226, S.630,
- Herzog M, Horch HH, Wegner T, Rudzki-Janson I: Röntgenbefunde nach sekundärer bzw. tertiärer

- Osteoplastik bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. *Fortschr Kiefer Gesichtschir.* 1993, 38, S.64,
- Hoffmann GO: Allogene Knochentransplantation. *Jahrbuch der Chirurgie.* Zürich ,Biermann ,1992,
- Holmes RE: Bone Regeneration Within a Coralline Hydroxyapatite Implant., *Plast Rec Surg.* 1979, 63, S.626,
- Holmes RE, Hagler HK: Porous Hydroxylapatite as a Bone Graft Substitute in Mandibular Contour Augmentation: A Histometric Study. *J Oral Maxill Surg.* 1987, 45, S.421,
- Holtgrave EA: Die osteoplastische Versorgung des Kieferspaltes - ein Fortschritt für die kieferorthopädische Behandlung des Spaltpatienten?. *Fortschr Kieferorthop.* 1991, 52, S.237,
- Höltje WJ: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Revaskularisation autologer Knochentransplantate. *Fortschr Kiefer Gesichtschir.* 1979, 21, S.17,
- Höltje WJ: Tierexperimentelle Untersuchungen über die unterschiedliche Einheilung von autologen Rippentransplantaten in Abhängigkeit von ihrer Größe. *Fortschr Kiefer Gesichtschir.* 1979, 21, S.45,
- Hong M, Chen ZH, Sun H et al.: Clinical application of autogenous mandibular bone grafts. Analysis of 166 cases. *Chin Med J Engl.* 1989, 10, S.2791,
- Hoppenreijts TJ, Nijdam ES, Freihofer HP: The chin donor site in early secondary osteoplasty: a retrospective clinical and radiological evaluation. *J Cranio Maxill Surg.* 1992, 20, S.119,
- Horch HH, Herzog M, Wegner T: Klinische Ergebnisse nach sekundärer Kieferspaltosteoplastik im Wechselgebiß bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. *Fortschr Kiefer Gesichtschir.* 1993, 38, S.61,
- Horch HH, Stegmann B: Erfahrungen mit dem resorbierbaren TCP-Keramikgranulat zur Füllung größerer Knochendefekte nach Zystektomie im Kieferbereich. *Dtsch Zahnärztl Z.* 1985, 40, S.672,
- Irrigaray JL, Oudadesse H, Blondiaux G et al.: A study of atomic elements diffusion in coral after implantation in vivo. *Calcif Tissues Biomat.* Bordeaux, 1987,
- Jarcho M: Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. *Clin Orthop Relat R.* 1981, 157, S.259,
- Jensen J, Krakskov J, Wenzel A et al.: In vitro analysis of the accuracy of substration radiography and computed tomography scanning for determination of bone graft volume. *J Oral Maxill Surg.* 1998, 56, S.743,
- Jensen J, Sindet-Pedersen S, Oliver AJ: Varying treatment strategies for reconstruction of maxillary atrophy with implants: results in 98 patients. *J Oral Maxil Surg.* 1994, 52, S.210,
- Kalender WA: Physik und Methodik der Knochendichtemessung. Hrsg.: Schild HH, Heller M: Osteoporose. Stuttgart New York, Thieme, 1992,
- Kappis A: Zur Deckung von Schädeldefekten. *Zentralbl Chir.* 1915, 42, S.897,
- Kärcher H: Die Transplantation des Schulterblatts am Gefäßsystem der Arteria thoracodorsalis. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir.* 1991, 15, S.186,
- Kärcher H, Penker K: Ergebnisse der freien und gefäßgestielten Knochenrekonstruktion nach Unterkieferkontinuitätsdefekten. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir.* 1991, 15, S.285,
- Kasperk EM, Ewers R, Randzio G, Ruhl R: Technetium-99m-Knochenszintigraphie in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. *Fortschr Kiefer Gesichtschir.* 1987, 32, S.170,
- Katthagen BD: Bedeutung der Knochentransplantation in der orthopädischen Chirurgie. Hrsg.: Pesch HJ, Stöß H, Kummer B: Osteologie aktuell7. Berlin Heidelberg New York, Springer 1993, S. 151,

- Katthagen BD, Mittelmeier H: Experimental animal investigation of bone regeneration with collagen-apatite. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1984, 103, S.291,
- Kazanjan V: Bone transplanting to the mandible. *Am J Surg.* 1952, 83, S.633,
- Klinge B, Alberius P, Isaksson S, Jönsson J: Osseous response to implanted natural bone, mineral und synthetic hydroxyapatite ceramics in the repair of experimental skull bone defects. *J Oral Maxil Surg.* 1992, 50, S.241,
- Knaepler H, von Garrel T, Seipp HM, Ascherl R: Experimentelle Untersuchungen zur thermischen Desinfektion und Sterilisation allogener Knochentransplantate und deren Auswirkungen auf die biologische Wertigkeit. *Unfallchirurg.* 1992, 95, S.477,
- Knaepler H, von Garrel T, Gürtler L: Die allogene Knochentransplantation - eine aktuelle Standortbestimmung. *Dtsch Ärzteblatt.* 1994, 91, S.798,
- Koberg U: Unerwünschte Spätergebnisse nach augmentativer Alveolarkammplastik im Unterkiefer durch autologe Knochentransplantation. *Fortschr Kiefer Gesichtschir.* 1985, 30, S.42,
- Köhler S, Retemeyer K, Berger G, Kunth P: General principles on the preparation of implant frameworks of bio-vitrous ceramics. *Stomatol DDR.* 1984, 3,4, S.557,
- Koole R, Bosker H, Dussen FN: Late secondary autogenous bone grafting in cleft patients comparing mmandibular (ectomesenchymal) and ailiac crest (mesenchymal) grafts. *J Cranio Maxil Surg.* 1989, 17, S.28,
- Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M: Histological typing of odontogenic tomours. WHO International Histological Classification of Tumours. Second Edition. Berlin, Springer, 1992,
- Kreuz FP, Hyatt GW, Turner TC, Bassett AL: The preservation and clinical use of freeze-dried bone. *J Bone Joint Surg Am.* 1951, 33, S.863,
- Krumholz K: Rekonstruktion des Unterkiefers und Oberkiefers mit Knochen. Ein Bericht über 115 Fälle. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir.* 1987, 11, S.408,
- Kübler NR: Osteoinduktion und –reparation. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir.* 1997, 12,
- Kübler NR, Reuther JF, Faller G et al.: Inductive properties of recombinant human BMP-2 produced in a bacterial expression system. *Int J Oral Maxil Surg.* 1998, 27, S.305,
- Kübler NR, Urist MR, Reuther J: Osteoinduktion und Knorpelbildung in vivo und in vitro durch Bone Morphogenetic Protein. *Fortschr Kiefer Gesichtschir.* 1991, 36, S.230,
- Kübler NR, Würzler KK, Biebl S et al.: Die Rekonstruktion von Unterkieferdefekten durch BMP-2. *Dtsch Zahnärztl Z.* 1998, 53, S.871,
- Landau H, Freitag V. Ergebnisse der sekundären Kieferspaltosteoplastik bei Lippen-Kiefer-Gaumenspaltpatienten mit besonderer Berücksichtigung von spaltseitigen Anlagen kleiner Schneidezähne. *Fortschr Kiefer Gesichtschir.* 1993, 38, S.67,
- Lemmons JE: Inorganic-organic combinations for bone repair. Hrsg.: Cristel P, Neunier A, Lee AJC: Biological and Biomechanical Performance of Biomaterials. Amsterdam, Elsevier, 1986, S.51
- Lentrod J, Fritzemeier CU, Bethmann J: Beitrag zur osteoplastischen Rekonstruktion des Unterkiefers. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir.* 1985, 9, S.5
- Lentrod J, Wolf-Joachim H: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Revaskularisation autologer Knochentransplantate. *Fortschr Kiefer Gesichtschir.* 1972, 20, S.34,
- Lew D, Hinkle RM, Unhold GP: Reconstruction of the severely extraatrophic edentulous mandible by means of autogenous bone grafts and simultaneous placements of osseointegrated implants. *J Oral Maxil Surg.* 1991, 49, S.228,
- Lexer E: Über freie TransplantationenLangenbecks. *Arch Klin Chir.* 1911, 95, S.827,
- Lexer E: Die Verwendung der freien Knochenplastik nebst Versuchen über die Gelenkversteifung

- und Gelenktransplantation. Langenbecks Arch Klin Chir. 1908, 86, S.939,
- Lindemann A: Über die Beseitigung der traumatischen Defekte der Gesichtsknochen. Hrsg.: Bruhn C: Die gegenwärtigen Behandlungswege der Kieferschussverletzungen. Wiesbaden, Bergmann, 1915, S.243,
- Lindqvist C, Kaartinen E, Santvirta S: Knochentransplantationen in der Chirurgie und Kieferchirurgie. Eine Übersicht. Zahn Mund Kieferheilkd. 1985, 73, S.291,
- Logemann JA, Bytell DE: Swallowing disorders in three types of head and neck surgical patients. Cancer. 1979, 44, S.1095,
- Loukata RA, Isaksson SG, Linner EL: A technique for inserting endosseous implants in a single stage procedure. Brit J Oral Maxil Surg. 1992, 30, S.46,
- Maas S, Merwin E, Wilson J, Frey MD, Maves MD: Comparison of biomaterials for facial bone augmentation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1990, 116, S.551,
- Macewen W: The growth of bone. Glasgow, Maclehose & Sons, 1912, S.211,
- Mahn S: Knochentransplantationen bei Primäroperationen. Hrsg.: Rosenthals Spezielle Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Leipzig Heidelberg, Barth, 1991, S.60,
- Marchand F: Transplantation lebender Knochen. Dt Chir. 1901, 15, S.73,
- Matti H: Über freie Knochentransplantationen von Spongiosa. Langenbecks Arch Klin Chir. 1932, 168, S.236,
- McCarthy JG, Zide BM: The spectrum of calvarial bone grafting: introduction of the vascularized calvarial bone flap. Plast Reconstr Surg. 1984, 74, S.10,
- Merten HA, Hönig JF, Wiltfang J, Halling F: Die Dominanz des periimplantären Lagers bei der HA-Granulat-Inkorporation. Tierexperimentell-histologische Untersuchungen. Z Zahnärztl Implantol. 1993, 9, S.34,
- Merten HA, Wiltfang J, Hönig JF, Luhr HG: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Ausmaß der spontanen Knochenregenerationen im Unterkieferkontinuitätsdefekt. Dtsch Zahnärztl Z. 1998, 53, S.866,
- Meunier A: Essais mécaniques en compression d'échantillons coralliens. Laboratoire de Recherches Orthopédiques U.A.C.N.R.S. Arbeitsbericht. St. Gonnerly, INOTEB, 1987
- Mohan S, Linkhart T, Farley J, Baylink D: Bone-derived factors active on bone cells. Calcif Tissue Int. 1984, 36, S.139,
- Mowlem R: Cancellous chip bone grafts: report on 75 cases. Lancet. 1944, 27, S.46,
- Mowlen R: Bone grafting. Brit J Plast Surg. 1963, 16, S.293,
- Mulliken JB, Glowacki J, Kaban LB, Folkmann J, Murray JE: Induced osteogenesis - The biological principle and clinical application. J Surg Res. 1984, 37, S.487,
- Nakamura T: A study of cysts in the oral region. Cysts of the jaw. J Nihon Univ Sch Dent. 1995, 7, S.33,
- Ostrup LT, Frederickson JM: Distant transfer of a free living bone graft by microvascular anastomosis. Plast Reconstr Surg. 1974, 52, S.271,
- Oklund SA, Prolo D, Gutierrez et al.: Quantitative comparison of healing in cranial fresh autografts, frozen autografts and processed autografts and allografts in canine skull defect. Clin Orthop. 1985, 205, S.269,
- Ollier L: Traite experimental et clinique de la regeneration des os et de la production artificielle du tissu osseux. Paris, Masson et Fils, 1867, S.36,
- Ordung R, Reuther J, Michel C et al.: Die Problematik der Kiefergelenkrekonstruktion mit freien

- Knochentransplantaten von der Rippe und vom Beckenkamm. *Fortschr Kiefer Gesichtschir.* 1994, 39, S.156,
- Osborn JF: Implantatwerkstoff Hydroxylapatitkeramik. Berlin, Quintessenz, 1985, S.49,
- Osborn JF: Die biologischer Leistung der Hydroxylapatitkeramik-Beschichtung auf dem Femurschaft einer Titan-Endoprothese - erste histologische Auswertung eines Humanimplantates. *Biomech Tech.* 1987, 32, S.177,
- Osborn JF: Biowerkstoffe und ihre Anwendungen bei Implantaten. *Schweizer Monatsschr Zahnmed.* 1979, 89, S.1138,
- Osborn JF, Weiss T: Hydroxylapatitkeramik, ein knochenähnlicher Biowerkstoff. *Schweizer Monatsschr Zahnmed.* 1978, 88, S.1167,
- Osborn JF, Kovacs E, Kallenberger A: Hydroxylapatitkeramik - Entwicklung eines neuen Biowerkstoffes und erste tierexperimentelle Ergebnisse. *Dt Zahnärztl Z.* 1980, 35, S.54,
- O'Sullivan JP: Bone banking: from Tamworth base hospital to Royal Newcastle hospital. *Aust N Z J Surg.* 1993, 63, S.124,
- Pape HD, Gerlach KL, Schippers C: Ergebnisse der Unterkieferrekonstruktion mit autogenen freien Knochentransplantaten. *Fortschr Kiefer Gesichtschir.* 1994, 39, S.79,
- Partsch C: Die Operation der Zysten. Hrsg.: Partsch C, Bruhn C, Kantorowicz A: *Handbuch der Zahnheilkunde.* Wiesbaden, Bergmann, 1917, S.310,
- Patel A, Honnart F, Guillemin G, Patat JL: Use of Madrepore Skeletal Fragments in Orthopedic and Reconstructive Surgery. *Calcif Tissue Int.* 1980, 31, S.108,
- Peelen JG, Rejda BV, Vermeiden JP, de Groot K: Sintered tricalciumphosphate as bioceramics. *Ceramics,* 1977, 9, S.226,
- Peinsipp N: The amendment to the radiation protection ordinance. *Strahlenschutz Forsch Prax.* 1988, 30, S.235,
- Petroff MA, Burgess LP et al.: Cranial bone grafts for post-traumatic facial defects. *Laryngoscope.* 1987, 97, S.1249,
- Pfannenberger R, Buchali K, Retemeyer K, Schürer M: Zur Eignung der Knochenszintigraphie bei der Beurteilung der Knochenreaktion bzw. -regeneration nach enossaler Implantation alloplastischer Werkstoffe unter besonderer Berücksichtigung bioaktiver Materialien. *Z Exp Chir Transplant Künstl Organe.* 1983, 16, S.332,
- Phemister D: The fate of transplanted bone and regenerative power of its various constituents. *Surg Gynecol Obstet.* 1914, 19, S.303,
- Piecuch JF: Extraskelatal implantation of a porous hydroxyapatite ceramic. *J Dent Res.* 1982, 61, S.458,
- Pogrel MA, Podlesh S, Anthony JP et al.: A comparison of vascularized and non vascularized bone grafts for reconstruction of mandibular continuity defects. *J Oral Maxil Surg.* 1997, 55, S.1200,
- Pongsiri S: Das Einheilverhalten von Hydroxylapatit-Granulat im Bohrlochversuch beim Hund. *ZWR.* 1992, 1, S.864,
- Produktinformation Siemens: Gammakamerasystem MULTISPECT 3. Bereich Medizinische Technik Erlangen, Siemens Aktiengesellschaft, 1996
- Prolo DJ, Rodrigo JJ: Contemporary bone graft physiology and surgery. *Clin Orthop.* 1985, 200, S.322,
- Raghoobar GM, Brouwer TJ, Reintsema H: Augmentation of the maxillary sinus floor with autogenous bone for the placement of endosseous implants: a preliminary report. *J Oral Maxil Surg.* 1993, 51, S.1198,

- Ray RD, Sabet TY: Bone grafts, cellular survival versus induction: an experimental study. *J Bone Joint Surg Am.* 1992, 45, S.337,
- Reddi AH: Regulation of cartilage and bone differentiation by bone morphogenetic proteins. *Curr Opin Cell Biol.* 1992, 4, S.850,
- Reddi AH, Cunningham NS: Initiation and promotion of bone differentiation by bone morphogenetic protein. *J Bone Miner Res.* 1993, 8, S.499,
- Reddi AH, Huggins C: Biomechanical sequences of the transformation of normal fibroblasts in adolescent rats. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1972, 69, S.1601,
- Reddi AH, Huggins CB: Influence of geometry of transplanted tooth and bone on transformation of fibroblasts. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1973, 143, S.634,
- Reif D, Leuner B, Hotz G: Temporäre Knochenersatzmaterialien auf Basis von Calciumphosphat. *Hefte zu Der Unfallchirurg.* 1998, 265, S.270,
- Reuther J: Druckplattenosteosynthese und freie Knochentransplantation zur Unterkieferrekonstruktion. Berlin, Quintessenz, 1979
- Rhineland FW: Some aspects of the microcirculation of healing bone. *Clin Orthop.* 1965, 40, S.12,
- Rodgers JB, Vaskonez HC, Wells MD et al.: Two lyophilized polymer matrix recombinant human bone morphogenetic protein-2-carriers on rabbit calvarial defects. *J Craniofac Surg.* 1998, 9, S.147,
- Roesgen M: Knöcherne Regeneration und Calciumphosphatkeramiken. Hrsg.: Weller S, Hierhölzer G: *Traumatologie aktuell.* 4. Stuttgart New York, Thieme, 1991,
- Romeis B: Mikroskopische Technik. Hrsg.: Böck P: München, Urban und Schwarzenberg, 1989,
- Rosenthal L, Lisbona R: *Skeletal Imaging.* Norwalk, Appleton-Century-Crofts, 1984,
- Roux FX, Brasnu D, Loty B, George B, Guillemin G: Madreporic coral: a new bone graft substitute for cranial surgery. *J Neurosurg.* 1988, 69, S.510,
- Rubin RF, Tolkhoff-Rubin NE: The problem of human immunodeficiency virus (HIV) infection and transplantation. *Transpl Int.* 1988, 1, S.36,
- Rudolph H, Werner HP: Empfehlungen zur Durchführung allogener Knochentransplantationen. *Hygiene & Medizin.* 1990, 15, S.5,
- Rueger JM: Synthetische resorbierbare Materialien: Eine Alternative zum Transplantat. Hrsg.: Claes I, Ignatius A: *Biodegradierbare Implantate und Materialien.* Hefte zu Der Unfallchirurg. 1998, 265, S.261
- Rueger JM: Knochenersatzmittel. *Unfallchirurg.* 1996, 99, S.228,
- Rueger JM: Knochenersatzmittel. *Hefte Unfallheilkd.* 1992, 213, S.32,
- Rueger JM: Knochenersatzmittel. *Hefte Unfallheilkd* 1992, 213, S.35,
- Saffar JL, Colombier ML, Detienville R: Bone formation in tricalcium phosphate-filled periodontal intrabony lesions. Histological observations in humans. *J Periodontol.* 1990, 61, S.209,
- Sailer HF: New methods of oral rehabilitation. Combination preprosthetic surgical operations with endosseus screw implants. *Swiss Dent.* 1991, 12, S.23,
- Sailer HF, Delnon HP, Marxer HJ: Anwendung der Kongruenzorthopantomographie (D-Kongruator) in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. *Fortschr Kiefer Gesichtschir.* 1987, 32, S.29,
- Sakamoto, S, Sakamoto M. Bone collagenase, osteoblasts and cell mediated bone resorption. Hrsg.: Peck WA: *Bone and Mineral Research.* 4. Amsterdam, Elsevier, 1986, S.49,
- Salzer KE: *Kraniofaciale Chirurgie.* Stuttgart, New York, Thieme, 1992, S.246,

- Sambe LT, Saur K, Schweiberer L: The revascularisation of fresh homologous bone grafts in the diaphysis of long bones in dogs. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1978, 11, S.35,
- Sampath TK, DeSimone DP, Reddi AH: Extracellular bone matrix-derived growth factor. *Exp Cell Res.* 1982, 142, S.460,
- Sampath TK, Reddi AH: Distribution of bone inductive proteins in mineralized and demineralized extracellular matrix. *Biochem Biophys Res Com.* 1984, 119, S.949,
- Saxer U, Magerl F: Komplikationen nach Spanentnahme aus dem Beckenkamm. *Helv Chir Acta.* 1974, 41, S.251,
- Schenk RK: Zur Problematik der Knochenersatzstoffe: Histophysiologie des Knochenumbaus und der Substitution von Knochenersatzstoffen. Hrsg.: Huggler AH, Kuner EH: Aktueller Stand beim Knochenersatz. *Hefte Unfallheilk.* 216, S.23, 1991
- Schettler D: Long time results of the Sandwich-technique for mandibular alveolar ridge augmentation. *Dtsch Stomatol.* 1991, 41, S.376,
- Schicha H: Kompendium der Nuklearmedizin. Stuttgart New York, Schattauer, 1991, S.117,
- Schmelzle R, Schwenzer N, Fressmeyer W et al.: Bedeutung von Computer- und Kernspintomographie für die Chirurgie der Kiefergelenke. *Fortschr Kiefer Gesichtschir.* 1987, 32, S.110,
- Schmid R, Nordin R, Johanson B: Hrsg.: Hochstein HJ. Rosenthals Spezielle Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Leipzig Heidelberg, Barth, 1955,
- Schmitz JP, Hollinger JO: The critical size defect as an experimental model for craniomandibulofacial nonunions. *Clin Orthop.* 1986, 205, S.299,
- Schnettler R, Dingeldein E, Herr G: Defect reconstruction using demineralized bone matrix. *Experimental studies.Orthopäde.* 1998, 27, S.80,
- Schnettler R, Dingeldein E, Tausch W, Ritter T: Untersuchungen zur knöchernen Integration einer Hydroxylapatitkeramik (Endobon®) und "fibroblast growth factor" im Vergleich zu autogenen Spongiosazylindern. *Osteosynth Int.* 1994, 22, S.118,
- Schrudde, Stellmach R: Hrsg.: Hochstein HJ: Rosenthals Spezielle Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Leipzig Heidelberg, Barth, 1958,
- Schulte W: Knirschen und Pressen im vollbezahnten Gebiß - zugleich ein Beitrag zur Therapie der parafunktionell bedingten Kiefergelenkserkrankungen und zur Messung der Kaumuskeltätigkeit. *Dtsch Zahnärztl Z.* 1966, 21, S.112,
- Schumacher GH. Regulative and adaptive factors in craniofacial growth. *Anat Anz.* 1999, 181, S.9,
- Schustermann MA, Reece GP, Miller MJ: Osseus free flaps for orbit and midface reconstruction. *Am J Surg.* 1993, 166, S.341,
- Schwarz N: Knochenersatz durch autogenen und durch allogenen dekalzifizierten Knochen im Tierexperiment. *Unfallchir Plast Wiederherstchir.* 1989, 6,S.3,
- Schwarz N, Schlag G, Thurnher M et al.: Decalcified und undecalcified cancellous bone block implants do not heal diaphyseal defects in dogs. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1991, 111, S.47,
- Schweiberer L, Brenneisen R, Dambe L et al.: Derzeitiger Stand der auto-, hetero- und homoplastischen Knochentransplantation. Hrsg.: Cotta H, Martini AK: Implantate und Transplantate in der Plastischen und Wiederherstellungschirurgie. Berlin Heidelberg New York, Springer, 1981, S.115
- Schweiberer L, Hallfeldt K, Mandelkow H: Osteoinduktion. *Orthopäde.* 1986, 15, S.3,
- Schwetlick G, Rettig H, Klingmüller V: Der gefäßgestielte Beckenspan zur Therapie der Hüftkopfnekrose des Erwachsenen: klinische und angiografische Ergebnisse. *Z Orthop.*

- 1988, 126, S.500,
- Sevitt S: Bone repair and fracture healing in man. Edinburgh London Melbourne New York, Churchill Livingstone, 1981,
- Siebert HR, Wagner K, Rueger JM: Biologische Wertigkeit verschiedener Knochenersatzmittel in der Behandlung von Knochendefekten. Unfallchirurgie. 1986, 12, S.98,
- Smith JD, Abramson M: Membranous versus enchondral bone autografts. Arch Otolaryngol. 1974, 99, S.203,
- Smith JW: The arrangements of collagen fibres in human secondary osteones. J Bone Joint Surg. 1960, 42, S.588,
- Soma PF, Siragó P, Stagno-d'Alcontres F: Die Szintigraphie in der Beurteilung der Einheilung von Knochentransplantaten. Zahnärztl Praxis. 1988, 4, S.134,
- Soost F. Das Schulterblatt als variabler Spender mikrovaskulärer Knochen- oder Kombinationslappen zur Defektdeckung im Kopf-Hals-Bereich. Rost Medizin Beitr. 1996, 3, S.53,
- Soost F: Biocoral - an alternative bone substitute in oral, maxillofacial und plastic surgery. J Fac Somat Prosthet. 1997, 3, S.7,
- Soost F: BIOCORAL - ein alternativer Knochenersatz. Chirurg. 1996. 67, S.1193,
- Soost F, Ivancevic V, Stoll C, Prochno T: Die Dreiphasen-Knochenszintigraphie mikrochirurgisch angeschlossener Knochentransplantate als früher Vitalitätsnachweis. Handchir Mikrochir Plast Chir. 1999, 31, S.42,
- Soost F, Reißhauer B, Herrmann A, Neumann HJ: Natürliches korallines Kalziumkarbonat als alternativer Ersatz bei knöchernen Defekten des Schädels. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir. 1999, 60, S.11,
- Soost F, Stoll C, Zorn P: Szintigrafische Validierung des Knochenumbaus nach Knochenersatzmaterialien. ZWR. 1999, 9, S.544,
- Souyris F, Pellequer C, Payrot C, Serrvera C: CORAL, a new Biomedical Material. J Oral Maxil Surg. 1985, 13, S.64,
- Stevenson JS, Bright RW, Dunson CG et al.: Technetium 99- phosphonate bone imaging: a method for assesting bone graft healing. Radiology. 1974, 110, S.391,
- Stoll P, Härle F, Schilli W: Transplantation eines Weisheitszahnes in ein autologes Beckenkammtransplantat am Unterkiefer. Fallbericht. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir. 1987, 11, S.5,
- Tayapongsak P, O'Brien DA, Monteiro CB et al.: Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. J Oral Maxil Surg. 1994, 52, S.61,
- Taylor GI, Townsend P, Corlett R: Superiority of the deep circumflex iliac vessels as the supply for free groin flaps. Experimental work. Plast Reconstr Surg. 1997, 64, S.795,
- Terheyden H, Jepsen S, Vogeler S et al.: Recombinant human osteogenic protein-1 in the rat mandibular augmentation model: differences in morphology of the newly formed bone are dependent on the type of carrier. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir. 1997, 1, S.272,
- Thiele G: Handlexikon der Medizin. München, Urban und Schwarzenberg, 1985,
- Thielicke U, Thielicke B, von Versen R, Denner K: Klinische Studie zum Einsatz von demineralisierter Knochenmatrix (DBM) in der Chirurgischen Stomatologie. Beitr Orthop Traumatol. 1990, 37, S.461,
- Thoma K, Holland H: Atrophy of the mandible. J Oral Surg. 1951, 4, S.1477,

- Tidwell JK, Blijdorp PA, Stoelinga PJ: Composite grafting of the maxillary sinus for placement of endosteal implants. A preliminary report of 48 patients. *Int J Oral Maxil Surg.* 1992, 21, S.204,
- Tischendorf L, Grimm G, Tischendorf I: Long-term experience with the bridging of mandibular defects using free autologous bone grafts. *Zahn Mund Kieferheilkd.* 1985, 73, S.584,
- Triplett RG, Schow SR: Autologous bone grafts and enosseus implants: complementary techniques. *J Oral Maxil Surg.* 1996, 54, S.486,
- Uchida A, Nade S, McCartney E, Ching W: Bone ingrowth into three different porous ceramics implanted into the tibia of rats and rabbits. *J Orthop Res.* 1985, 3, S.65,
- Uchida A, Sugioka Y: Effects of vascularized bone graft on surrounding necrotic bone: an experimental study. *J Reconstr Microsurg.* 1990, 6, S.101,
- Urist MR: Bone transplants and implants. Hrsg.: Urist MR: Fundamental and clinical bone physiology. Philadelphia, Lippincot, 1980,
- Urist MR: Bone formation by autoinduction. *Science.* 1965. 150, S.893,
- Urist MR, Iwata H, Strates BS: Bone morphogenetic protein and proteinase in the guinea pig. *Clin Orthop.* 1972, 85, S.275,
- Urist MR, Iwata I, Ceccotti PL et al.: Bone morphogenesis in implants of insoluble bone gelatin: cell differentiation/osteogenesis/noncollagenous proteins. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1973, 70, S.3511,
- Urist MR, Mc Lean FC: Osteogenic potency and newbone formation by inductions in transplants to the anterior chamber of the eye. *J Bone Joint Surg.* 1952, 34, S.443,
- Urist MR, Mikulski A, Lietze A: Solubilized and insolubilized bone morphogenetic protein. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1979, 76, S.1828,
- Urist MR, Silverman BF, Buring K et al.: The bone induction principle. *Clin Orthop.* 1967, 53, S.243,
- Urist MR, Strates BS: Bone formation in implants of partially and wholly demineralized bone matrix. Including observations on acetone-fixed intra- and extracellular proteins. *Clin Orthop.* 1970, 71, S.271,
- van Damme PA, Merckx MA: A modification of the tibial bone-graft-harvesting technique. *J Oral Maxil Surg.* 1996, 25, S.346,
- von Versen R, Denner K, Freistedt B et al.: Verfahren zur Präparation demineralisierter Knochenmatrix. *Z Med Lab Diagn.* 1989, 30, S.154,
- Walz C, Gerlach KL, Dingeldein E: Möglichkeiten der Osteoplastik mit boviner Spongiosa - Experimentelle und klinische Untersuchungen. *Dtsch Zahnärztl Z.* 1994, 49, S.168,
- Weiland AJ: Fate of vascularized bone grafts. Hrsg.: Aebi M, Regazzoni P: Bone transplantation. Berlin Heidelberg New York, Springer, 1989, S.29,
- Weiland AJ, Moore JR, Daniel RK. Vascularized bone autografts: experience with 41 cases. *Clin Orthop.* 1983, 174, S.87,
- Williams DF. Definitions in Biomaterials. Hrsg.: Williams DF: Progress in Biomaterial Engineering. 4. Amsterdam, Elsevier, 1987,
- Wippermann BW: Hydroxylapatitkeramik als Knochenersatzstoff - Experimentelle Untersuchungen am Segmentdefekt der Schafttibia. *Hefte zu Der Unfallchirurg.* 1996, 260, S.13,
- Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Richtlinien zum Führen einer Knochenbank. *Dtsch Ärztebl.* 1990, 87, S.49,
- Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Richtlinien zum Führen einer Knochenbank. *Dtsch Ärztebl.* 1996, 93, S.49,

- Witsenburg B, Remmelink HJ: Reconstruction of residual alveolo-palatinal bone defects in cleft patients. A retrospective study. J Cranio Maxillofac Surg. 1993, 21, S.239,
- Wuthier RE, Rice GS, Jeet W et al.: In vitro precipitation of calcium phosphate under intracellular condition: formation of brushite from an amorphous precursor in the absence of ATP. Calcif Tissue Int. 1985, 37, S.401,
- Zins J, Whitaker L: Membranous versus endochondral bone autografts: implications for craniofacial reconstruction. Surg Forum. 1979, 30, S.521,
- zum Winkel K: Nuklearmedizin. Berlin Heidelberg New York, Springer, 1990.

Anlagen

Definitionen/ Terminologie

Die in der Arbeit aufgeführten Termini orientieren sich weitgehend an den durch Williams (1987) publizierten Vorschlägen einer Consensus- Konferenz der „European Society for Biomaterials“. In der Literatur werden Termini uneinheitlich und in teilweise konträrem Sinn gebraucht.

- **allogen** -homolog, dieselbe Spezies betreffend
- **alloplastisch** - i.S. des Ersatzes körpereigenen Gewebes durch körperfremdes, gewebefreundliches und technologisch aufbereitetes Material aus der belebten oder unbelebten Natur
- **autogen** - autolog, gleiches Individuum betreffend
- **Biodegradation** - Abbau einer Substanz nach der Implantation durch physikochemische Löslichkeit, einen direkten zellulären Zugriff oder eine Kombination beider Mechanismen i.S. der Bioresorption
- **Biokompatibilität** - die Eigenschaft eines implantierten Materials, eine wechselseitige Toleranz mit dem lebenden Gewebe zu erlauben ohne unerwünschte Gewebereaktionen zuzulassen
- **heterolog** -in der Transplantationslehre für die Implantation eines vom Wirt abweichenden Gewebes i.G. zu homolog
- **Implantat** - jede aus einem oder mehreren Biomaterialien zusammengesetzte und absichtlich in den Körper eingebrachte Vorrichtung
- **Osseointegration** -Einbau eines Biomaterials in den Knochen, ohne daß die Substanz vollständig resorbiert wird bzw. ihre Bestandteile für den Aufbau des entstehenden osseointegrierten Verbundes verwendet werden können
- **Osteoinduktion** -Fähigkeit eines Biomaterials auch nach heterotoper Implantation außerhalb des Knochens eine Knochenbildung zu bewirken und zu fördern
- **Osteokonduktion** -Leitschieneneneffekt, d.h. Fähigkeit eines Biomaterials nach Implantation aufgrund seiner Struktur das Einwachsen von Knochengewebe zu fördern
- **Osteostimulation** -Fähigkeit eines Biomaterials nach orthotoper Implantation in den Knochen die Knochenbildung zu fördern oder die Knochenreparation über das biologische Maß zu bewirken
- **Transplantation** -Einbringen eines Gewebes oder Organs in den Organismus. Das Gewebe kann autogener oder allogener Herkunft sein.
- **xenogen** -heterolog, andere Spezies betreffend

Lebenslauf

Vor-u.Zuname	Frank Soost
Anschrift	16827 Altruppin, Seepromenade 7
Geb.-Datum	18.10.1959
Geb.-Ort	Neuruppin
Staatsangehörigkeit	Bundesrepublik Deutschland
Nationalität	deutsch
Familienstand	verheiratet, 2 Kinder
Schulbildung	Politechnische Oberschule Altruppin 1966 – 1974 Erweiterte Oberschule Neuruppin 1974 – 1978
Abschluß	POS 10.Klasse "gut", EOS Abitur "gut"
Berufsbildung	Studium d. Zahnmedizin an d. Humboldt-Universität zu Berlin 1980 - 1985, zahnmedizinisches Staatsexamen 1985 Studium d. Medizin an d. Med. Akademie Dresden, abgeschlossen mit dem med. Staatsexamen 1991
Berufsabschluß	Zahnarzt (Approbation 1985) und Arzt (Approbation 1992) Facharzt für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie 1992, Plastische Operationen 1995
akademische Grade	Diplom (Diplom-Stomatologe) 1985 doctor medicinae (Dr.med.) 1989 doctor medicinae dentariae (Dr.med.dent.) 1995
Wehrdienst	1985 - 1987 als Zahnarzt
Berufstätigkeit	zahnärztliche Tätigkeit 1985 - 1987 Tätigkeit als Assistenzarzt 1987 - 1992 und als Facharzt seit 1992 an der Klinik f. Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie am Klinikum Schwerin seit 1994 Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter und seit 1995 als Oberarzt und Stellv. des Klinikdirektors an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/ Plastische Operationen, Campus Mitte, des Universitätsklinikum Charité Berlin

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Habilitationsschrift selbständig und nur unter Zuhilfenahme der angegebenen Literatur und der dargestellten methodischen Mittel angefertigt habe.

Dr. med. Dr. med.dent. Frank Soost

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. H.-J. Neumann für die Anregung zu dieser wissenschaftlichen Studie.

Für die fachliche Mitarbeit bei der Durchführung der tierexperimentellen Untersuchungen danke ich insbesondere Herrn PD Dr. Große-Siestrup/ Tierexperimentelle Einrichtungen, Herrn PD Dr. Koch/ Pathologisches Institut des Humaine-Klinikum Bad Saarow und Frau Engel/ Laborassistentin der Medizinischen Fakultät der Universität Lübeck.

Frau Dr. I. Kuchler/ Biometrie und Medizinische Statistik bin ich für die hilfreiche Anleitung bei der Bewältigung der statistischen Auswertung dankbar verbunden.

Zu großem Dank bin ich meiner Familie verpflichtet, die mich mit Geduld und jahrelangem Verständnis begleitete.

Berlin, 29.April 2000

Frank Soost